FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

No 3

# La Pénicilline et son emploi Thérapeutique

(A PROPOS DE 230 MALADES
TRAITES AU CENTRE REGIONAL DE MARSEILLE)

*Travail du Centre de Pénicilline de Marseille.*
*Service de MM. les Professeurs MATTEI et RECORDIER*

# THESE

**Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale et Coloniale et de Pharmacie de Marseille**

le 10 janvier 1946

PAR

**Guy JOUVE**

Né le 7 septembre 1920, à La Ciotat
*Externe des Hôpitaux*
*Diplômé de l'Institut de Pédiatrie et de Puériculture*

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

| | | |
|---|---|---|
| Examinateurs de la Thèse | MM. MATTEI | *Président* |
| | MONGES | *Assesseurs* |
| | GIRAUD | |
| | RECORDIER | |

Imprimerie M. Leconte
98, Cours Lieutaud, 98
MARSEILLE
1946

# La Pénicilline
# et son emploi Thérapeutique

(A PROPOS DE 230 MALADES
TRAITES AU CENTRE REGIONAL DE MARSEILLE)

*Travail du Centre de Pénicilline de Marseille.*
*Service de MM. les Professeurs MATTEI et RECORDIER*

FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

No

# La Pénicilline et son emploi Thérapeutique

(A PROPOS DE 230 MALADES
TRAITES AU CENTRE REGIONAL DE MARSEILLE)

*Travail du Centre de Pénicilline de Marseille.*
*Service de MM. les Professeurs MATTEI et RECORDIER*

## THESE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

le 10 janvier 1946

PAR

**Guy JOUVE**

Né le 7 septembre 1920, à La Ciotat
*Externe des Hôpitaux*
*Diplômé de l'Institut de Pédiatrie et de Puériculture*

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse

MM. MATTEI — *Président*
MONGES
GIRAUD
RECORDIER — *Assesseurs*

Imprimerie M. Leconte
98, Cours Lieutaud, 98
MARSEILLE
1946

## PERSONNEL DE LA FACULTE MIXTE
DE
## MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

*Doyen* : L. CORNIL — *Assesseur* : J. ROCHE

*Doyen honoraire* : L. IMBERT

*Professeurs honoraires* : MM. MOITESSIER, CASSOUTE
GAUJOUX, COTTE, AUBARET, AUDIBERT, JOYEUX

*Chargé de Cours Honoraire* : M. TIAN

*Secrétaire* : J. COMTE — *Bibliothécaire* : Mme PEROL

---

### Professeurs

| | |
|---|---|
| *Anatomie* | SALMON |
| *Anatomie Pathologique et Pathologie Expérimentale* | CORNIL |
| *Bactériologie* | |
| *Chimie Analytique et Hydrologie* | RIMATTEI |
| *Chimie Médicale* | ROCHE |
| *Clinique Chirurgicale* | FIOLLE |
| *Clinique Chirurgicale* | MOIROUD |
| *Clinique Exotique* | HECKENROTH |
| *Clinique des Maladies Nerveuses* | ROGER |
| *Clinique Médicale* | OLMER |
| *Clinique Médicale* | MATTEI |
| *Clinique Médicale* | MONGES |
| *Clinique Médicale Infantile* | GIRAUD |
| *Clinique Obstétricale* | VAYSSIERE |
| *Clinique Ophtalmologique* | JAYLE |
| *Clinique Oto-Rhino-Laryngologique* | BREMOND |
| *Clinique Urologique* | CHAUVIN |
| *Histoire Naturelle* | GABRIEL |
| *Histologie* | ROMIEU |
| *Hygiène Générale et Coloniale* | VIOLLE |
| *Médecine Légale* | MOSINGER |
| *Parasitologie* | N... |
| *Pathologie Chirurgicale* | N... |
| *Pharmacodynamie et Matière Médicale* | F. MERCIER |
| *Pharmacie* | VIGNOLI |
| *Physiologie* | MORIN |
| *Physique* | CHEVALLIER |
| *Thérapeutique* | POINSO |
| *Professeur sans Chaire* | BELTRAMI |
| *Professeur sans Chaire* | POURSINES |
| *Professeur sans Chaire* | DUBOULOZ |
| *Professeur sans Chaire* | SAUTET |
| *Professeur sans Chaire* | BALANSARD |

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

### Chargés de Cours

*Clinique Dermatologique* .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. VIGNE
*Hydrologie Clinique et Thérapeutique* .. .. .. .. .. .. .. FIERI

### Agrégés en exercice

MM. BERTHIER
CARCASSONNE
BRAHIC
FIGARELLA
ARNOUX
CHOSSON

MM. R. IMBERT
PAILLAS
AUDIER
DELPHAUT
DOR
RECORDIER

### Chargés des fonctions d'Agrégés

*Chimie médicale* .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. DERRIEN
*Physiologie* .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. DONNET
*Physique* .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. ROUX
*Anatomie* .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. GRISOLI
*Propédeutique Médicale* .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. J. OLMER

### Enseignements complémentaires

*Anatomie descriptive et Topographie* .. .. .. .. .. .. .. GRISOLI
*Chimie minérale* .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. ARNOUX
*Clinique de la Tuberculose* .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. BERTHIER
*Clinique des maladies contagieuses* .. .. .. .. .. .. .. PERIOT
*Clinique Chirurgicale Infantile* .. .. .. .. .. .. .. .. IMBERT
*Clinique Gynécologique* .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. FIGARELLA
*Médecine Opératoire* .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. DOR
*Microbiologie (Pharmacie)* .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. GREBUS
*Neuro-Chirurgie* .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. PAILLAS (sup.)
*Obstétrique* .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. CHOSSON
*Pharmacodynamie (Pharmacie)* .. .. .. .. .. .. .. .. .. DELPHAUT
*Psychiatrie* .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. ALLIEZ
*Radiologie Clinique* .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. MATTEI
*Toxicologie* .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. GUILLOT
*Chimie organique* .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. DUMAZERT
*Embryologie* .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. ROMIEU
*Cryptogamie* .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. PELLISSIER
*Médecine générale* (I.P.) .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. LENA
*Pathologie Chirurgicale* .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. LAMY
*Propédeutique Chirurgicale* .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. LUCCIONI

*A MES PARENTS*

Ce modeste travail que je vous offre, n'est que le témoignage bien infidèle de mon immense amour.

*A MES GRANDS-PARENTS*

Avec toute mon affection.

*A MON FRERE*

*A LA MEMOIRE DE MON COUSIN PIERRE JOUVE*

*Mort pour la France*

*A TOUS LES MIENS*

*A MON MAITRE ET PRESIDENT DE JURY DE THESE*

Monsieur le Professeur Ch. MATTEI

*Professeur de Clinique Médicale à la Faculté*
*Médecin des Hôpitaux*
*Membre Correspondant National de l'Académie de Médecine*
*Chevalier de la Légion d'Honneur*

Tout au long de mes études j'ai bénéficié de votre enseignement. Vous m'avez appris surtout que la Science n'est rien sans la Charité.

Je vous remercie de la sympathie que vous n'avez cessé de me témoigner et de l'honneur que vous me faites en acceptant de présider cette thèse après m'en avoir fourni le sujet.

Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon respectueux dévouement.

*A MON JURY DE THESE*

Monsieur le Professeur J. MONGES

*Professeur de Clinique des Maladies des Voies Digestives et de la Nutrition*
*Médecin des Hôpitaux*

Vous avez été un de mes premiers Maîtres et depuis le début de mes études j'ai toujours trouvé auprès de vous un accueil plein de bienveillance.

Je vous en exprime toute ma gratitude.

Monsieur le Profeseur P. GIRAUD

*Professeur de Clinique Médicale Infantile à la Faculté*
*Médecin des Hôpitaux*
*Chevalier de la Légion d'Honneur*

Au cours des mois passés dans votre service, j'ai eu le privilège de recevoir votre enseignement lumineux. Vous m'avez fait connaître et aimer la médecine des enfants.

Je vous assure de mon profond respect.

Monsieur le Profeseur Agrégé A.-M. RECORDIER

*Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine*
*Médecin des Hôpitaux*

Votre appui constant m'a été précieux dans la réalisation de ce travail. Je garde de votre affabilité et de votre cordialité un souvenir ineffaçable.

*A MES MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX*

Monsieur le Professeur SALMON
Monsieur le Docteur COTTALORDA
Monsieur le Professeur AUDIBERT
Monsieur le Professeur MATTEI
Monsieur le Docteur CASABIANCA
Monsieur le Professeur VAYSSIERE

dont j'ai eu l'honneur d'être l'externe

Monsieur le Docteur CIAUDO
Monsieur le Professeur GIRAUD
Monsieur le Docteur PERIOT

chez qui j'ai eu l'honneur de faire fonction d'interne.

*A CEUX QUI M'ONT PREPARE AUX CONCOURS*

*A TOUS MES AMIS*

Leur affection m'est une source de joie

# LA PÉNICILLINE
# ET SON EMPLOI THÉRAPEUTIQUE

(A propos de 230 malades traités au Centre Régional de Marseille).

---

## INTRODUCTION

---

Il y a neuf mois était créé à Marseille un Centre Régional de Traitement par la Pénicilline. Ce sont les premiers résultats obtenus chez 230 malades que nous présentons dans ce travail.

Avant d'exposer ces observations et les réflexions qu'elles nous ont inspirées, nous rappellerons ce qu'il faut connaître de la Pénicilline en nous appuyant surtout sur les très nombreux travaux de langue anglaise parus au cours de ces dernières années.

Notre étude comprendra donc deux parties :

I — Généralités sur la Pénicilline. Ses propriétés. Son application en thérapeutique et ses résultats.

II — Les considérations que nous avons pu faire à propos des cas où nous l'avons nous-même employée.

---

# La Pénicilline et son emploi Thérapeutique

## GENERALITES ET HISTORIQUE

La Pénicilline nouvellement apparue dans la thérapeutique, est sans nul doute l'agent anti-infectieux le plus puissant que nous ayons aujourd'hui à notre disposition.

Son activité remarquable a attiré sur elle l'attention des savants et des cliniciens du monde entier.

Les recherches poursuivies dans les laboratoires doivent être bien connues car elles servent de fil conducteur pour l'application pratique de la Pénicilline.

Nous ne croyons pas utile d'insister longuement sur les circonstances qui ont amené la découverte de l'action antibactérienne du Pénicillium notatum.'

Chacun sait aujourd'hui que c'est à l'Anglais Alexander Fleming, élève de Sir Almroth Wright, que revient l'honneur de cette découverte, apparemment fortuite mais en réalité favorisée par de longs travaux sur les substances antibactériennes poursuivis depuis la guerre de 1914-1918.

A. Fleming a raconté lui-même comment il trouva dans son laboratoire, en septembre 1928, une culture de staphylocoques souillée par une moisissure autour de laquelle les colonies de microbes étaient lysées.

Cette moisissure fut reconnue comme étant le Pénicillium notatum de l'ordre des Ascomycètes dont le produit de sécrétion n'est autre chose que la Pénicilline.

Ce n'est que peu avant la guerre que les chercheurs de l'Ecole d'Oxford et notamment Chain, Abraham, Florey entreprirent leurs travaux.

De 1938 à 1940 ils isolèrent la Pénicilline et purent expérimenter sur l'animal : ainsi se révélèrent son absence de toxicité, son efficacité antibactérienne et ses propriétés pharmacologiques.

Puis en 1941-42 furent traités les premiers malades ; leur nombre était réduit à 2 seulement en 41, 18 en 42.

Les difficultés rencontrées pour obtenir le produit paraissaient un obstacle infranchissable, mais avec la guerre, les travaux passèrent du laboratoire à l'usine.

Florey gagna l'Amérique en juillet 41 sous les auspices de la Rockfeller Fundation. En mars 42, le premier malade américain est traité à New-Heaven.

Puis c'est en Afrique du Nord que les essais se poursuivent sur les plaies de guerre en 1943.

La phase industrielle est alors ouverte : d'immenses usines se construisent. Et l'on comptait il y a un an, aux Etats-Unis, 19 usines principales possédant des réservoirs de 70.000 litres de milieux de culture.

On pouvait dès lors traiter 250.000 cas graves par mois.

La Pénicilline fut d'abord réservée par priorité aux besoins des armées, les civils pouvant être seulement traités dans des Centres spéciaux. Depuis plus de six mois elle est en vente libre et l'augmentation considérable de la production permet désormais aux médecins américains d'en user largement.

## PRODUCTION DE LA PENICILLINE

Nous ne ferons qu'esquisser les méthodes de production de la Pénicilline qui relèvent de la technique pure.

Le Pénicillium notatum est ensemencé sur milieu de Czapek-Dox contenant :

| | |
|---|---|
| $NO^3Na$ | 3 g. |
| $PO^4KH^2$ | 1 g. |
| Cl K | 0,50 g. |
| $SO^4Mg$ | 0,50 g. |
| $SO^4Fe$ | 0,01 g. |
| Glucose | 40 |
| Extrait de levure | 5 |
| Eau | 1000 $cm^2$ |

La croissance apparaît dès les premières 24 heures. Vers le 4e ou 5e jour toute la surface du milieu est couverte par le mycélium sec, commençant à devenir bleu-vert au bout de 24 heures.

Vers le 6e-7e jour, la culture est un feutre continu, d'un bleu verdâtre foncé.

Le développement de la culture s'accompagne de modifications de pH du milieu.

Le pH est à l'origine de 6 à 7 ; il décroît jusqu'au 3e jour pouvant atteindre 3 puis remonte et atteint 5 lorsqu'apparaît la couleur bleu-verdâtre. A ce moment on peut observer une faible couleur jaune dans le milieu et on y décèle des traces de Pénicilline. Le mycélium se décolore alors, le pH monte lentement vers l'alcalinité et atteint au maximum 8,8.

Le maximum de la sécrétion pénicillique correspond au voisinage de la neutralité.

Quand le milieu est prêt à être récolté, on le soutirera par dessous le mycélium et on le remplacera par du milieu neuf dans lequel il se formera d'autres quantités de Pénicilline en à peu près la moitié du temps nécessaire à la préparation initiale.

Ainsi est obtenue la Pénicilline brute qui doit être concentrée et purifiée.

La technique utilisée par Abraham, Chain et leurs collaborateurs comprenait un certain nombre de manipulations : filtration, acidification, projection en fines gouttelettes à travers une colonne d'acétate d'amyle qui dissout la Pénicilline. Le solvant obtenu est traité par l'eau, en ramenant le pH à 6,5 ou 7 par la baryte — l'extrait aqueux le plus concentré est décoloré, acidifié et traité plusieurs fois à l'éther.

L'extrait éthéré obtenu est alors passé à travers une colonne d'adsorption de Brockmann, et l'on a ainsi 4 couches.

— en haut une couche sombre, orange brun, contenant peu de Pénicilline.

— au dessous une couche jaune clair contenant la plus grande partie de Pénicilline, mais pas de principes pyrogènes (qui provoquaient la fièvre dans les premiers échantillons mal purifiés).

— plus bas, une couche orange qui contient la presque totalité de pyrogène.

— enfin une dernière couche brunâtre qui ne renferme pratiquement pas de Pénicilline.

La Pénicilline est extraite de la colonne par l'éther puis épuisée à l'eau.

Cette technique permettait d'obtenir avec une centaine de litres de milieu contenant 150.000 unités Oxford, un gramme de substance thérapeutique pure, contenant environ 45.000 unités.

D'autres méthodes ont été adaptées à la fabrication industrielle ; nous les ignorons encore.

René Martin écrit : « il faut 160 litres de culture pour produire 10 grs de Pénicilline dans les conditions les plus favorables ».

Notons que la Pénicilline varie selon le procédé de fabrication.

On distingue ainsi :

une Pénicilline I ou Pénicilline F obtenue par culture sur flacons ouverts,

une Pénicilline II ou G obtenue par culture en réservoirs ;

enfin, il existe une pénicilline III ou X ou allopénicilline dont la puissance antibactérienne est beaucoup plus importante que celle de la Pénicilline ordinaire et dont l'élimination est beaucoup plus lente.

La proportion de chacune de ces variétés n'est pas connue pour une ampoule donnée.

## PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

La Pénicilline est une poudre jaune brunâtre, très soluble dans l'eau et les solvants organiques habituels.

C'est un produit très altérable et très hygroscopique qui doit être conservé à l'abri de l'air, en milieu très sec et à une température très basse, inférieure à + 4 ou 5°.

Les acides et les bases fortes l'attaquent ainsi que les alcools, les métaux lourds, les oxydants, les antiseptiques. La stabilité maxima semble se situer vers pH 6,8.

Cette fragilité conditionne les précautions minutieuses dont on doit s'entourer pour employer en thérapeutique la Pénicilline.

La formule exacte de la Pénicilline reste inconnue ; c'est d'elle que dépend la synthèse du médicament. C'est un diacide : elle donne donc de nombreux sels ; les plus connus sont ceux de sodium, de calcium, de baryum ; la formule du sel de Baryum de Pénicilline est $C_{24}\ H_{32}\ O_{10}\ N_2\ Ba$ (de poids moléculaire égal à 640). L'analyse révèle la présence de plusieurs cycles aromatiques, d'un groupe cétonique, d'un groupe carboxylique dissimulé et de deux groupes acétylables.

## PROPRIETES BIOLOGIQUES

Ce sont les plus intéressantes pour le médecin. L'action antimicrobienne a été étudiée expérimentalement d'abord, et la Pénicilline s'est révélée comme l'agent antibiotique le plus puissant connu actuellement.

On a pu définir ainsi les germes sensibles et les germes résistants « in vitro », ce qui a été confirmé par les recherches expérimentales et les applications cliniques.

Enfin, les recherches ont porté sur le mode d'action de la Pénicilline.

Nous envisagerons successivement ces différents aspects du problème.

### I. — *L'activité antimicrobienne de la Pénicilline.*

L'action de la Pénicilline se manifeste à des dilutions considérables.

C'est ainsi que les premiers essais d'Abraham, Chain et leurs collaborateurs montrèrent l'action sur

— le gonocoque d'une dilution à 1 p. 2.000.000
— le staphylo » 1 p. 1.000.000

Les produits utilisés contenaient à peine 1 % de Pénicilline.

Les préparations ultérieures plus purifiées donnèrent des résultats sur le staphylocoque doré à des dilutions de 1 p. 25 millions, 1 p. 50, et même 1 p. 160 millions. Ainsi fut définie « in vitro » la sensibilité des principaux agents microbiens.

Les cocci gram + se montrèrent extrêmement sensibles, ainsi que certains cocci gram — des bactéries gram + et certains spirochètes.

Sur de nombreux germes, la Pénicilline n'agit pas ou n'agit qu'à des concentrations tellement élevées qu'elles ne peuvent être d'aucun intérêt pratique.

D'où l'établissement de deux catégories de germes selon qu'ils sont ou non sensibles à la Pénicilline.

| GERMES PENICILLO - SENSIBLES | GERMES PENICILLO - RESISTANTS |
|---|---|
| Pneumocoques | Colibacille |
| Streptocoques hémolytique | Bac. d'Eberth |
| Streptocoques viridans | Bac. dysentérique |
| Staphylocoques doré | Proteus vulgaris |
| Staphylocoques blanc (qqs souches) | Bac. Pyocyanique |
| Méningocoques | Pneumobacille de Friedlander |
| Gonocoques | Staphylocoque blanc (qqs souches) |
| Bacille subtil | Bacillus prodigiosus |
| Clostridium Welchi (bac. perfringens) | Microcoque blanc |
| Bacillus sporogènes | Bacille de Koch |
| » œdematiens | Brucella |
| Clostridium histolyticus | Haemophilus influenzae |
| Bacille tétanique | Les virus en général |
| Bacille diphtérique | Bacille cholérique |
| Bactéridie charbonneuse | Bacille pesteux |
| Vibrion septique | Enterocoques |
| Treponema pallidum | |
| Leptospira icterohemorragiae | |
| Spirochète de la fièvre récurrente | |
| Virus de la psittacose | |
| Actinomyces bovis | |

Il est à remarquer que la sensibilité du méningocoque signalée d'abord comme très importante n'est pas constante. C'est ainsi que Jean V. Cooke a montré la résistance de certaines races de méningocoques, ce qui rend compte de l'absence de réponse à la thérapeutique pénicillée dans quelques cas de méningococcies, ainsi que nous le rapporterons plus loin.

En ce qui concerne la résistance acquise par culture de germes en présence de doses croissantes de Pénicilline, les expériences de E.W. Todd et G.S. Turner semblent montrer qu'il ne s'agit pas d'une caractéristique permanente ; en effet cette résistance disparaît par repiquage de ces cultures sur bouillon.

Mais M. Levaditi conclut, d'après les travaux anglais que la résistance est transmise héréditairement : il s'agirait donc, pour lui, d'un caractère acquis permanent. On pourrait alors redouter, avec l'extension des traitements par la pénicilline, l'apparition de souches résistantes de plus en plus nombreuses.

La question n'a pas encore reçu de réponse définitive et l'on ne peut, pour le moment, conclure d'une façon ferme.

Ce qui est certain en tout cas, c'est que la Pénicillo-Résistance et la Sulfamido-résistance sont deux phénomènes tout à fait indépendants et que celle-ci peut exister sans celle-là.

Indiquons à ce propos que les Sulfamides peuvent être associés au traitement pénicillé. Bigger leur confère même la propriété de renforcer l'action de la Pénicilline.

Le problème de la Résistance des Germes à la Pénicilline est lié à celui de l'existence d'un enzyme ou ferment, pénicillase pour les uns, antipénicilline pour les autres, qui inhibe l'action du médicament : il ne s'agit plus ici de résistance artificiellement provoquée, mais de résistance naturelle et spontanée ; c'est le cas, par exemple, du colibacille qui élabore ce principe, capable de neutraliser la Pénicilline dans le tube à essais.

Cette antipénicilline se retrouve également dans les cultures de Proteus vulgaris et de Bacille pyocyanique.

C'est l'existence de ce ferment qui rend nécessaires les précautions minutieuses d'asepsie au cours de la fabrication de la Pénicilline ; le développement accidentel d'une seule bactérie suffit à rendre inutilisable la production d'un réservoir de 70.000 litres.

II. — *Mode d'Action de la Pénicilline.*

La Pénicilline agit-elle par bactéricidie, c'est-à-dire en provoquant un effet directement mortel sur le microbe, comme le font, par exemple, les antiseptiques, ou par bactériostase en suspendant la croissance du germe qui devient ainsi la proie des phagocytes ?

C'est à résoudre ce problème que s'est particulièrement attaché, en France, M. Levaditi.

En ce qui concerne les sulfamides il est admis qu'il s'agit de la bactériostase. Les opinions des chercheurs au sujet de

la Pénicilline restent partagées : Dawson, Herrell, Hobby, Meyer et Chaffee soutiennent qu'elle est bactéricide, alors que pour Chain, Abraham et leurs collaborateurs, elle est avant tout bactériostatique.

La mise en présence de pénicilline et de staphylocoques permet de constater les faits suivants :

1° — la pénicilline n'est ni détruite ni absorbée par les bactéries.

2° — la pénicilline n'agit que sur des germes en voie de division.

Il est nécesaire que le microbe commence à se segmenter, qu'il atteigne même un certain degré de pullulation pour que sa vulnérabilité se réveille. C'est ce que montrent les courbes obtenues par MM. Bonet-Maury et Pérault grâce au biophotomètre différentiel, et rapportées par M. Levaditi.

Dans les deux premières heures, multiplication initiale des germes ; puis début de la lyse qui évolue progressivement en quatre heures ; enfin clarification du milieu correspondant à une lyse, apparemment totale et permanente. Mais le fait intéressant, c'est qu'après une bactériostase d'une durée variable, la prolifération microbienne peut reprendre son cours suivant un rythme irrégulier. Tous les individus ne sont donc pas lysés. Dubos estime que la Pénicilline n'interrompt pas la croissance de la cellule empêchée de se développer, mais prévient la division cellulaire avec production fréquente de formes géantes.

Dans une population de germes ensemencés, mis en présence de Pénicilline, certains sont en retard sur la division : ce sont eux qui résisteront ; Bigger les appelle les germes « persistants ». Ces microbes augmentent de volume mais ne deviennent pas pénicillo-résistants ; ils peuvent être phagocytés, mais Bigger propose d'administrer la Pénicilline de façon intermittente pour permettre à ces bactéries persistantes de pulluler et faciliter ainsi leur attaque. On peut donc conclure des données actuelles que, d'une part, les micro-organismes en voie de division sont lysés, d'autre part la bactériostase s'exerce sur les germes persistants avec maintien de leur potentiel respiratoire et augmentation de volume.

III. — *Propriétés de la Pénicilline « in vivo ».*

Nous avons vu l'action remarquable exercée par la Pénicilline sur les micro-organismes.

Son comportement vis-à-vis de l'organisme, des tissus, son activité « in vivo » lui ont conféré toutes les qualités requises pour occuper une place de choix parmi les antibiotiques.

Les premières expériences « in vivo » montrèrent la parfaite tolérance de l'organisme à l'égard de la Pénicilline.

C'est ainsi que l'injection de 10 mg de sel de sodium de Pénicilline à une souris de 20 grs ne causait que peu ou pas de troubles. S'il s'agit d'extraits plus purifiés, l'administration de 20 mg n'est suivie d'aucune réaction particulière.

Les leucocytes et les cultures de tissus montrèrent une résistance parfaite à des concentrations de pénicilline plusieurs centaines de fois supérieures à celles nécessaires pour empêcher le développement d'organismes tels que le streptocoque.

Il faut une dilution de 1 p. 500 pour détruire les leucocytes ; aucun effet à 1 p. 1.000.

A ce manque de toxicité de la part de la Pénicilline s'ajoute l'absence de toute activité anti-pénicillique des humeurs, cellules ou organes.

Le sérum humain ne manifeste aucune activité anti-pénicillique in vitro comme le montre la mise en présence de staphylocoques, de pénicilline et de sérum ou de sang, comparée à l'action sur les mêmes germes de pénicilline associée à de l'eau salée isotonique.

Bigger pense pourtant qu'il y a un certain degré d'inactivation de la Pénicilline lorsqu'elle est en contact avec le sérum ou le sang humains. L'importance de cette inactivation varierait avec les différents sérums et avec la température ; elle serait plus grande à la température du corps qu'aux basses températures. Ceci risquerait à conduire à une sous-estimation de l'apport de Pénicilline dans le sérum d'un malade.

Cette inactivation serait augmentée dans les cas où l'excrétion urinaire est lente.

Quoiqu'il en soit, si cette inactivation existe, elle est insuffisante pour détruire l'action de la Pénicilline. Le pus, les autolysats d'organes n'inhibent pas davantage la Pénicilline.

Enfin la pénicilline agit quel que soit le nombre de microbes en présence. Les peptones et l'acide para-aminobenzoïque n'exercent pas sur elle l'action empêchante qu'ils ont sur les sulfamides.

Toutes ces conditions, ajoutées à l'extraordinaire puissance antibactérienne de la pénicilline, font d'elle un agent thérapeutique remarquablement efficace.

Nous n'insistons pas dans ce travail essentiellement pratique, sur les recherches poursuivies sur l'action de la Pénicilline à l'égard des infections expérimentales.

## DOSAGE DE LA PENICILLINE

Pour effectuer le dosage de la pénicilline on doit s'adresser à des méthodes biologiques mettant en évidence son action inhibitrice.

Il est encore impossible d'administrer la Pénicilline en poids, car l'activité du produit pour une quantité donnée dépend du procédé de fabrication et de la pureté plus ou moins grande de l'échantillon.

Le principe du dosage est basé sur l'étude de la croissance d'un germe dont on connaît la sensibilité, mis en présence de Pénicilline. Plus l'échantillon contient de produit actif, plus la croissance est inhibée.

Nous n'insisterons pas sur les multiples techniques mises en œuvre pour obtenir ce résultat.

Disons seulement que la solution de Pénicilline étant déposée à l'intérieur d'un cylindre sur une culture en gélose de staphylocoques, diffuse à l'intérieur de la culture et crée autour d'elle une zone d'inhibition dont on mesure le diamètre.

L'unité Heatley est ainsi définie, la quantité de Pénicilline qui, contenue dans un $cm^3$ détermine un diamètre d'inhibition de 24 mm. sur une culture en gélose de staphylocoques dorés après 12 à 18 h. d'étuve.

L'absence complète de croissance d'un germe donné permet de définir l'unité Oxford qui est « la quantité minima de pénicilline, qui, dissoute dans 30 $cm^3$ de bouillon inhibe complètement la croissance d'une souche type de staphylocoque doré » (Florey).

Telles sont les unités biologiques. Une conférence internationale réunie le 16 octobre 1944 à Londres, a défini un

étalon international : il s'agit d'un sel sodique pur cristallisé de Pénicilline II ou Pénicilline G - 8 grammes de cet étalon sont conservés au « Department of Biological Standards » à Londres, en glacière, dans des ampoules scellées après dessiccation complète sous azote sec et pur.

Cet étalon titre environ 1.660 unités Heatley au milligramme. Nous ne nous étendrons pas davantage sur cette question du dosage qui, pour importante qu'elle soit, n'intéresse pas dans ses modalités le clinicien.

Pourtant avant d'en terminer, nous voulons décrire la méthode pratique employée par Jean V. Cooke pour rechercher la Pénicilline dans les liquides organiques.

Il s'agit de déterminer la plus basse concentration de Pénicilline qui produira l'inhibition complète d'une culture en gélose de staphylocoques dorés (souche 209 P) sur boîte de Pétri. Avec ce germe la culture est inhibée par 0,02 unité dans 0,1 $cm^3$ et n'est plus inhibée par 0,01 ; soit 0,2 unités par $cm^3$.

S'il y a inhibition, le liquide titre au moins 0,2 unités par $cm^3$. Le titre exact est celui de la plus petite dilution qui donne la même inhibition.

Cette technique simple ayant été décrite, nous pouvons maintenant aborder l'étude de l'absorption, des concentrations humorales et de l'élimination de la Pénicilline. Il est de la plus haute importance de bien connaître ces données qui permettront l'application correcte des méthodes thérapeutiques.

## ABSORPTION — ELIMINATION — DIFFUSION

I. — *La Concentration sanguine après l'administration par diverses voies.*

1° — Injection intra-veineuse.

Elle est suivie d'une concentration rapide de Pénicilline dans le sérum, le sommet étant atteint en quelques minutes.

Mais la chute du taux sanguin est aussi rapide et 15 minutes après l'injection, 75 % du produit ont disparu ; il n'en reste que 10 % au bout de demi-heure, qui demeureront encore près de 3 heures.

La concentration efficace n'est guère maintenue plus d'une heure.

2° — Perfusion veineuse.

Permet d'obtenir un taux plus stable avec des quantités moindres de pénicilline.

3° — Injection intra-musculaire : la concentration atteint son maximum dans les 15 à 30 premières minutes, reste plus ou moins stationnaire pendant la demi-heure suivante et baisse ensuite graduellement. A la fin de la 3e ou 4e heure on ne peut plus déceler dans le sang que des traces.

Pendant près de 2 heures est ainsi maintenue une concentration efficace.

4° — la perfusion intra-musculaire,

a été aussi utilisée par certains auteurs.

Il n'y a pas de renseignements précis sur les concentrations sanguines à la suite de son emploi, mais on peut penser qu'elles doivent être, à peu de chose près, identiques aux courbes obtenues grâce à la perfusion veineuse.

Son emploi ne semble d'ailleurs pas très fréquent et se révèle incommode pour le malade.

5° — Injection sous-cutanée.

La courbe d'apparition et de disparition de la Pénicilline est analogue à celle qui suit l'injection intra-musculaire.

6° — Ingestion par voie buccale.

La destruction de la Pénicilline par les sucs gastriques avait fait rejeter la voie digestive comme mode d'administration du produit.

Depuis quelques mois les auteurs américains ont utilisé diverses techniques pour protéger la Pénicilline et permettre son passage dans le sang après absorption par la muqueuse digestive. Nous indiquerons leurs méthodes dans le chapitre consacré au mode d'emploi de la Pénicilline, nous bornant ici à rappeler leurs résultats. Une concentration efficace est obtenue demi-heure après l'indigestion et se maintient 2 ou 3 heures et plus ; il semble donc possible de maintenir de façon permanente un taux de Pénicilline suffisant en répétant les ingestions. Mais ici les doses employées doivent être bien supérieures à celles que l'on utilise ordinairement par voie parentérale.

Enfin, dernièrement Maxwell Finland et ses collaborateurs ont montré qu'en donnant par la bouche 90.000 unités d'une solution ordinaire de Pénicilline une demi-heure avant le repas, on obtient la même concentration qu'après une

injection intra-musculaire de 15 à 20.000 unités. Cette opinion est confirmée par Paul A. Bunn qui traita 45 pneumoniques par des ingestions de Pénicilline ; les doses administrées sont vraiment impressionnantes, allant de 400 à 800.000 unités par jour.

7° — Voie rectale.

Des suppositoires à la pénicilline ont été employés par Loewe, mais la pullulation microbienne du gros intestin semble un obstacle difficilement franchissable.

De ces différentes données concernant l'absorption de la Pénicilline, se dégage une notion pratique d'un intérêt considérable : c'est la nécessité impérieuse de répéter les injections (ou l'ingestion) à intervalles réguliers et suffisamment rapprochés pour que se maintienne dans le sang une concentration efficace du médicament.

II. — *Elimination de la Pénicilline.*

Une fraction de la Pénicilline est fixée et probablement détruite dans l'organisme, mais la plus grande partie est éliminée par les urines : 50 % de la quantité injectée s'y retrouvent au bout d'une heure. Une partie est également éliminée par la bile et une très faible proportion par la salive.

L'importance de l'excrétion rénale a conduit certains expérimentateurs à diminuer le pouvoir excréteur du rein pour maintenir la concentration sanguine : c'est ainsi que l'on a utilisé le diiodrast ou l'acide para-amino-hippurique (Boyer et collaborateurs). Robert Lieh suggère l'utilisation d'injections de lobe postérieur d'hypophyse pour ralentir la diurèse.

Enfin, pour ralentir l'absorption et l'élimination on a fait appel à des solutions huileuses de Pénicilline : suspension dans de l'huile d'arachide à laquelle on incorpore 4 % de cire ou à un mélange de Pénicilline et de protéines (sérine humaine). Rappelons que la Pénicilline X, ainsi que nous l'avons indiqué, est éliminée très lentement.

Tous ces procédés permettent, en ralentissant l'élimination de la Pénicilline, de diminuer le nombre des injections.

III. — *Diffusion.*

A l'intérieur de l'organisme la Pénicilline diffuse peu.

Des premiers travaux il résulte qu'elle ne traverse pas les barrières séreuses et diffuse mal dans les différents tissus de l'économie.

D'où cette notion capitale dans la conduite du traitement : apporter, autant que faire se peut, la Pénicilline au niveau même du foyer d'infection.

Quelques atténuations aux constatations des premiers chercheurs sont apportées par les récents dosages de Jean V. Cooke et David Goldring qui montrent l'existence d'un passage assez important de Pénicilline dans les plèvres, le péritoine, les méninges après injection parentérale.

Mais en ce qui concerne la concentration obtenue dans le liquide céphalo-rachidien, ces auteurs font remarquer qu'elle est basse et transitoire après injection intra-musculaire, tandis qu'elle est élevée et persistante après apport direct de Pénicilline dans les espaces sous-arachnoïdiens.

A l'état pathologique, l'état inflammatoire des méninges permet peut-être le passage de quantités plus importantes du médicament, mais l'injection intra-rachidienne ne doit pas pour autant être négligée.

Retenons donc la formule des injections locales toutes les fois qu'elles sont possibles.

## MODES D'ADMINISTRATION DE LA PENICILLINE

La gamme des produits offerts aux médecins américains est déjà très étendue, comprenant :

des formes pour injection,
des formes pour ingestion,
et des formes pour applications locales.

1° — Produits pour injection parentérale :

Ce sont des sels de sodium ou de calcium, présentés en ampoules titrant 100, 200, 500.000, 1 million et 5 millions d'unités. Ils peuvent s'utiliser en injection intra-musculaire ou intra-veineuse.

Dans ce groupe existent aussi les solutions huileuses (huile d'arachide et cire) qui titrent 100, 200, ou 300.000 unités du sel de calcium de Pénicilline.

Ces solutions ne doivent pas être employées par voie intra-veineuse. On les réserve pratiquement pour les gonococcies et les affections pulmonaires aiguës ; on pratique 2 à 3 injections intra-musculaires quotidiennes de 100 à 200.000 unités chacune.

2° — Produits pour ingestion buccale.

Ce sont des associations de Pénicilline et de sels-tampons (citrate de soude, hydroxyde d'Aluminium, carbonate de calcium, etc...) ou des suspensions huileuses de Pénicilline.

La Pénicilline est associée par exemple à un gel d'hydroxyde d'Aluminium (100.000 unités pour 30 cc.). A prendre à jeun, demi-heure au moins avant le repas ou deux heures après au minimum.

Cette méthode est réservée pratiquement aux gonococcies et après la phase aiguë, à diverses affections à pneumocoques, streptocoques ou staphylocoques.

3° — Produits pour applications locales.

— pommades : 250 unités de sel de calcium par gramme avec divers excipients (huiles ou graisses) ; pouvant être associées à du Sulfathiazol ;

— ampoules pour solution locale contenant 10 à 50.000 unités

— Pastilles et dragées, composées de sels de calcium ou de sodium titrant chacune 500 unités.

Utilisées dans les infections bucco-pharyngées à fuso-spirilles.

On leur associe quelquefois une substance à mâcher.

— Cônes dentaires : 500 unités de sel de calcium associées ou non à des sulfamides.

On l'applique après une extraction dentaire.

## CONDUITE PRATIQUE ACTUELLE DU TRAITEMENT EN FRANCE

Nous avons voulu montrer la grande diversité des préparations américaines avant d'indiquer la conduite pratique du traitement en France avec les possibilités actuelles (les centres de traitement français sont approvisionnés en ampoules contenant 100.000 unités chacune).

La solution de Pénicilline doit être préparée extemporanément. On utilise comme solvant indifféremment l'eau distillée, le sérum glucosé ou le sérum physiologique ; c'est ce dernier qui est habituellement choisi.

La dilution normale se fait avec 20 $cm^3$ de solvant, ce qui donne un titrage de 5000 unités par $cm^3$.

Toutes les manipulations doivent se faire avec le plus grand soin, avec la plus grande asepsie.

On se sert de seringues stérilisées à l'étuve et refroidies. Le solvant doit lui aussi être refroidi.

Les antiseptiques ne doivent pas être mis en présence de la Pénicilline qu'ils altèrent, comme nous l'avons vu ; on utilise seulement l'éther, plus volatil, pour nettoyer la membrane de caoutchouc qui ferme l'ampoule.

La Pénicilline ainsi préparée peut être utilisée par voie générale ou en applications locales.

A. — *Voies Générales*

1 - Voie veineuse.

2 méthodes sont possibles : les injections intra-veineuses répétées plusieurs fois par 24 heures ou la perfusion.

— La première technique ne présente pas de sérieux avantages en ce qui concerne la concentration de Pénicilline dans le sang mais entraîne, par contre, de sérieux désagréments pour le malade et pour le médecin en multipliant les injections intra-veineuses. Ce procédé ne vit guère que des contre-indications aux injections intra-musculaires dans le cas de double phlébite des membres inférieurs, par exemple.

— La perfusion est une méthode qui exige une surveillance constante ; elle n'est pas sans danger (thrombo-phlébite). Du moins permet-elle d'obtenir un taux constant de Pénicilline dans le sang avec des doses moindres que pour les injections discontinues.

On la réserve aux cas graves et notamment aux endocardites.

2 - Voie intra-musculaire.

L'injection intra-musculaire est la méthode de choix ; elle doit être répétée toutes les 3 heures. Ce rythme semble suffisant pour maintenir une concentration utile de Pénicilline. Il semble d'ailleurs difficile d'augmenter le nombre des piqûres sans le rendre intolérable aux malades.

— La perfusion intra-musculaire a été utilisée aussi, mais les auteurs américains qui l'ont employée, sont partagés sur ses avantages.

3 - Voie sous-cutanée.

Notons enfin qu'on a employé l'injection sous-cutanée continue, mais elle présente certains inconvénients ; douleurs au point d'injection et irrégularité de l'absorption.

En pratique, l'administration de Pénicilline par voie parentérale se résume en France à la perfusion intra-veineuse et aux injections intra-musculaires répétées.

B. — *Les Applications Locales.*

Elles sont extrêmement nombreuses, chaque foyer infectieux accessible étant susceptible de recevoir de la Pénicilline. D'une manière générale, il faut employer pour les injections locales une solution plus diluée que pour les injections parentérales, tirant en moyenne de 500 à 1000 unités au $cm^3$.

Nous signalerons ici les plus importantes de ces injections locales.

— L'injection intra-rachidienne :

On la pratique une et même deux fois par jour en injectant 10 à 20.000 unités (1.000 unités par $cm^3$), après évacuation d'une égale quantité de liquide céphalo-rachidien.

Il peut être avantageux de pratiquer une dilution physiologique du médicament, en aspirant dans la seringue quelques centimètres cubes de liquide rachidien que l'on mélange à la Pénicilline.

— L'injection intra-ventriculaire :

Peut être indiquée dans les cas où la ponction rachidienne est inefficace (blocage). On doit l'employer avec précaution et n'utiliser que de faibles doses.

— L'injection intra-pleurale :

Utilisée dans les pleurésies purulentes après évacuation de l'épanchement : 20 à 40.000 unités dans 20 à 40 $cm^3$ de sérum physiologique. Une injection quotidienne pendant 3 à 4 jours.

— L'injection intra-péricardique : nécessaire dans les péricardites purulentes.

De 10 à 20.000 unités en dilution à 1.000 unités par $cm^3$. Une injection tous les jours ou tous les deux jours jusqu'à disparition de la purulence de l'épanchement.

— L'injection intra-articulaire : se pratique suivant la même technique : solutions diluées, ponctions évacuatrices et remplacement par une quantité égale de Pénicilline jusqu'à éclaircissement de l'épanchement.

— Dans les ostéomyélites, M. Leveuf, après incision de la collection suppurée suture en laissant en place une aiguille à travers laquelle sont pratiquées plusieurs injections quotidiennes de 10 à 20.000 unités.

— C'est ainsi que procèdent les oto-rhino-laryngologistes pour traiter la cavité de la mastoïde après intervention en administrant plusieurs fois par jour une solution étendue par l'intermédiaire d'un drain.

— M. le Pr. Mattei et ses élèves H. Métras et A. Barbe ont mis au point une technique d'instillation bronchique qui permet dans les suppurations pulmonaires d'apporter la Pénicilline au niveau même du foyer d'infection.

— Inhalation de Pénicilline : en brouillard d'aérosol, la Pénicilline passe à travers l'arbre bronchique et apparaît dans l'urine. Ce procédé est surtout intéressant chez les enfants, dans les infections des voies respiratoires supérieures.

— Dans les staphylococcies cutanées, on peut utiliser des injections péri-focales. Elles sont assez douloureuses et ne paraissent pas toujours indispensables.

— Toutes les plaies peuvent être soumises également à l'action locale de la Pénicilline : irrigations continues, pansements à la Pénicilline, poudres et pommades.

Pour cet emploi local, les dilutions doivent être faites à 250 ou 500 unités par $cm^3$.

## POSOLOGIE DE LA PENICILLINE

Elle n'est pas encore codifiée d'une façon précise.

L'étude des travaux américains révèle une grande différence entre les doses employées il y a 2 ou 3 ans et les doses actuelles qui sont infiniment supérieures.

La rareté du produit nous impose encore une économie sérieuse sur les quantités employées.

Nous préciserons pour chaque cas les doses utiles dans le chapitre consacré aux Applications thérapeutiques de la Pénicilline.

La posologie est affaire de germes, de malade, de possibilités d'approvisionnement et ne saurait être fixée de manière univoque.

Disons, pour fixer un ordre de grandeur qu'une dose quotidienne de 100.000 unités est celle habituellement employée. Mais la dose quotidienne peut varier de 40.000 à 200 ou 300.000 unités, la cure totale allant de 100.000 à plusieurs millions d'unités.

Exceptionnellement, des doses de un million d'unités ont pu être administrées chaque jour pendant des semaines, au cours des endocardites malignes lentes.

Chez l'enfant et le nourrisson, les doses sont sensiblement les mêmes que chez l'adulte : de 60 à 150.000 unités par jour indiquent W.E. Herrell et L.J. Kennedy.

## LES INCIDENTS ET LES ACCIDENTS DU TRAITEMENT

Ils sont rares et généralement sans gravité, souvent en rapport avec les impuretés contenues dans la préparation.

A — Incidents locaux.

— La douleur au point d'injection : elle semble due aux impuretés et s'observait surtout avec les premiers échantillons. Les solutions préparées avec l'eau distillée paraissent plus douloureuses que celles faites avec du sérum physiologique.

— Au cours des perfusions peut se produire une thrombo-phlébite : Pour en diminuer les risques, Herrell conseille de dissoudre la Pénicilline dans du dextrose à 5 % ; il faut aussi changer le trocart de veine toutes les 24 heures.

Enfin, certains pensent que l'Héparine (employée en association avec la Pénicilline dans les endocardites) serait susceptible de l'éviter.

— L'injection intra-rachidienne provoque quelquefois des douleurs le long du rachis et dans les membres inférieurs. On a signalé des rétentions vésicales passagères et même un cas d'atrophie optique chez un nourrisson.

— Les instillations intra-bronchiques peuvent être suivies d'hémoptysies d'abondance variable.

B — Réactions Générales.

— La fièvre a pu être notée dans les premiers temps de l'emploi de la Pénicilline. Elle était due aux impuretés.

— Les autres réactions signalées paraissent d'ordre anaphylactique : Peinberg a recherché les tests de sensibilité aux champignons ; chez 10 malades où ils se trouvaient positifs, la Pénicilline n'a produit aucune réaction.

Welch et Restenberg signalent un sujet qui présentait une hypersensibilité de type tuberculinique à l'égard d'un sel de sodium de Pénicilline ; cet individu n'avait jamais eu de traitement pénicillé mais avait été en contact, pendant plusieurs années, avec des champignons.

Il semble en définitive que la sensibilité du malade est due à la Pénicilline elle-même ; cette allergie ne paraît pas différente de l'allergie sérique.

L'urticaire est la manifestation la plus fréquemment observée. On a signalé aussi récemment, le déclenchement

d'une crise d'asthme sévère et l'apparition d'une dermatite bulleuse. Nous avons observé nous-même une éruption bulleuse éphémère avec reprise thermique au 6e jour du traitement.

Nous avons eu aussi l'attention attirée à plusieurs reprises par l'existence d'une reprise thermique entre le 6e et le 10e jour, que rien n'expliquait dans l'état du malade et qui disparaissait après arrêt du traitement.

Tous ces accidents sont exceptionnels, sans gravité et cette absence de toxicité, cette tolérance généralement parfaite de l'organisme à l'égard de la Pénicilline n'est certes pas l'une des moindres raisons de son succès.

## ACTION THERAPEUTIQUE DE LA PENICILLINE

Nous résumerons dans ce chapitre les données actuelles sur l'utilisation et les résultats de la Pénicilline en Pathologie humaine en nous appuyant sur les nombreux travaux de langue anglaise et sur les observations françaises déjà publiées depuis une année.

Nous adopterons dans cet exposé la classification bactériologique qui nous paraît la plus simple.

Nous réserverons une place à part aux affections chirurgicales et aux affections relevant de diverses spécialités.

### I — INFECTIONS A STAPHYLOCOQUES

Nous envisagerons successivement :

— les septicémies à staphylocoques

— et les staphylococcies, c'est-à-dire les différentes localisations des infections à staphylocoques.

Nous n'ignorons pas ce que cette division a d'artificiel, car toute affection localisée peut s'accompagner de bactériémie. Mais nous considérons ici la question d'un point de vue clinique et nous pensons que l'on peut nettement différencier d'une part l'infection générale avec dissémination des germes dans tout l'organisme et multiplication des foyers infectieux, d'autre part, des affections bien individualisées telles que les staphylococcies cutanées ou les ostéomyélites.

#### A. — *Les Septicémies à Staphylocoques.*

Elles tiennent une place à part parmi les septicémies, en raison de leur gravité et de la difficulté de leur traitement.

Les succès dus à la Pénicilline, après échec des autres thérapeutiques, ne se comptent plus. De multiples observations en ont été données aux Etats-Unis et les observations françaises sont déjà nombreuses.

Citons les premières statistiques de Dawson qui guérit 15 septicémies à staphylocoques sur 18 traitées, celles de Herrell, 12 sur 14 dans un premier rapport, 22 sur 25 dans un article ultérieur.

Les doses à utiliser doivent être très importantes, et le traitement très prolongé. C'est la condition nécessaire pour éviter l'apparition de nouveaux foyers d'infection au cours du traitement et pour prévenir les rechutes ultérieures.

Il est habituel de dépasser pour une telle cure la dose de un million d'unités ; la dose la plus importante que nous ayons relevée pour un cas de cette espèce est de 8.355.000 unités.

Les doses insuffisantes font courir le risque d'une reprise de l'infection et nécessitent donc l'emploi de nouvelles quantités de médicaments. C'est ainsi qu'une septicémie à rechutes dut être traitée à trois reprises par 500.000 puis 300.000 et une nouvelle fois 300.000 unités avant que l'on obtienne une guérison définitive.

La lecture des observations de septicémies staphylococciques permet quelques considérations, qui ont été faites d'ailleurs par Dawson et Herrell que nous avons déjà cités.

C'est d'abord la gravité de la localisation endocarditique qui s'est toujours accompagnée d'issue fatale.

C'est ensuite la difficulté d'atteindre les foyers osseux. Dans un cas comme dans l'autre la mauvaise vascularisation de l'organe atteint semble restreindre considérablement les possibilités d'action de la Pénicilline.

C'est enfin l'importance considérable des traitements associés : anti-infectieux (transfusion, vaccins, sulfamides même associés à l'iode) et chirurgical toutes les fois qu'il est indiqué (suppuration localisée, séquestre osseux).

En observant les quelques directives que nous venons de rappeler et en tenant compte des causes d'échecs indiquées, on peut espérer obtenir 50 à 90 % de succès dans les septicémies à staphylocoques grâce à la Pénicilline.

B. — *Les Staphylococcies.*

— Furoncles. Anthrax.

Les résultats sont généralement remarquables pour des doses peu importantes.

Il est classique de dresser une barrière à l'infection en faisant des injections péri-focales de Pénicilline diluée, répétées plusieurs fois par 24 heures.

200 à 300.000 unités au total sont généralement suffisantes pour obtenir une guérison presque certaine.

Dans les staphylococcies malignes de la face, les doses utiles sont parfois supérieures surtout s'il existe, ce qui est assez fréquent, une bactériémie.

La thrombo-phlébite du sinus caverneux réagit bien au traitement. Ces cas de staphylococcies cutanées représentent certainement les succès les plus nets de la thérapeutique pénicillée.

— Ostéomyélites.

C'est là une question délicate et qui ne semble pas encore parfaitement au point.

Dans les ostéomyélites aiguës, certains résultats sont favorables ; ainsi ceux de Herrell qui a 11 guérisons sur 11 cas traités ; dans tous les cas il fut nécessaire de recourir à la chirurgie.

M. Leveuf, en France, a codifié le traitement de l'ostéomyélite aiguë ; à la phase de début, il associe l'immobilisation et le traitement par voie générale. Lorsque se forme une collection suppurée, il l'évacue et laisse en place un trocart par où la Pénicilline est injectée à plusieurs reprises au cours de la journée, en même temps que l'on continue le traitement général.

Cette manière de procéder paraît très rationnelle.

Dans l'ostéomyélite chronique, les résultats sont infiniment moins brillants. La statistique de Herrell citée plus haut donne pour 11 cas, 10 résultats douteux et un seul satisfaisant.

L'association à l'acte chirurgical est ici particulièrement importante : il faut dans tous les cas supprimer les séquestres, les foyers infectieux en se couvrant sous un traitement pénicillé qui évitera un réveil brutal de l'infection.

On ne saurait espérer une guérison par la Pénicilline seule dans les cas d'ostéomyélite chronique.

Les doses à utiliser dans ces infections osseuses sont variables. On peut fixer une quantité moyenne de 100.000 à 200.000 unités par jour. La durée du traitement est fonction de l'évolution.

— Nous serons plus brefs sur les autres localisations qui ne présentent pas de caractères bien spéciaux. Qu'il s'agisse de pleurésies purulentes, de méningites, d'arthrites, de phlegmons péri-néphrétiques, le traitement compre d toujours l'administration de Pénicilline par voie générale et localement, toutes les fois que le foyer est accessible : cette administration locale pourra être isolée si l'infection est bien limitée, sans retentissement important sur l'état général, lorsque l'approvisionnement est réduit, et naturellement dans les seuls cas où il n'y a pas de bactériémie. Les résultats sont habituellement excellents ; il est bon de vérifier la sensibilité du germe en cause pour éviter de prolonger inutilement un traitement qui restera inefficace si l'agent pathogène est résistant.

Pour conclure ce chapitre, nous ne saurions mieux faire que de rappeler les réflexions de Martin Henry Dawson et Gladys L. Hobby : « Les infections aiguës généralisées, les infections dans des tissus tendres et bien vascularisés, réagissent plus rapidement et exigent une dose de drogue moindre que ne le font les infections plus chroniques, principalement celles de tissus relativement avasculaires, tels que l'os ».

## II — INFECTIONS A STREPTOCOQUES

La classification des affections de ce groupe paraît plus simple ; il nous semble légitime de distinguer ici encore des streptococcies localisées et des septicémies, parmi lesquelles une place à part doit être faite aux endocardites malignes lentes qui seules nous retiendront assez longuement et auxquelles nous consacrerons un paragraphe spécial. L'expérimentation dans les infections streptococciques est plus limitée que celle des infections staphylococciques : la raison en est dans l'efficacité marquée des agents anti-infectieux et notamment des sulfamides à l'égard des streptocoques. Si le nombre d'observations est assez réduit, la qualité des résultats est par contre remarquable.

Nous n'insisterons pas sur ces infections qui sont justiciables d'un traitement conduit selon les règles indiquées

dans les infections staphylococciques. Des doses moindres sont généralements suffisantes et permettent d'obtenir des succès durables.

— Les Endocardites malignes lentes.

C'est aux travaux américains que nous nous rapporterons pour faire le point sur cette question capitale.

Les premiers essais, assez timides, parurent peu satisfaisants ; mais de nouvelles tentatives furent faites avec des doses considérables et les résultats obtenus furent très encourageants.

Dès lors, les endocardites malignes apparaissent parfaitement justiciables du traitement par la Pénicilline, et il est maintenant permis d'espérer une amélioration dans le pronostic d'une affection particulièrement redoutable.

*La technique du traitement :*

Il faut frapper fort et longtemps. Les doses employées sont colossales : de 200.000 à un million d'unités par jour pendant plusieurs semaines avec des doses totales atteignant parfois jusqu'à 40 ou 50 millions d'unités.

La voie d'administration peut être intra-veineuse ou intra-musculaire. Celle-ci paraît en définitive préférable en raison des accidents auxquels expose la première : thrombophlébite au point d'injection, surmenage du myocarde par l'excès d'apport de liquide.

Les premiers expérimentateurs associaient toujours l'héparine par voie sous-cutanée à raison de 300 mg. par injection tous les deux jours, jusqu'à obtenir un temps de coagulation de 30 à 60 minutes, dans le but d'éviter les complications emboliques et la thrombose veineuse — le médicament n'est pas inoffensif (risque d'hémorragies mortelles), ne paraît pas d'un grand intérêt en ce qui concerne l'action anti-infectieuse et peut être abandonné sans inconvénient.

*Les Critères de guérison :*

Critères cliniques : amélioration de l'état général, baisse de la température, ralentissement du pouls, diminution de la splénomégalie, disparition des phénomènes emboliques.

Critères de laboratoire : stérilisation de l'hémoculture, retour à la normale de la formule sanguine et de la vitesse de sédimentation globulaire.

Les malades doivent être suivis longtemps après l'arrêt du traitement pour que l'on puisse affirmer la guérison.

Ces conditions étant remplies, voyons les résultats obtenus Outre-Atlantique.

*Les Résultats.*

Un article récent du J.A.M.A. (18/8/45) collige les observations américaines.

Lœwe, sur 54 cas traités obtient :

40 guérisons, soit 75 % (trois de ces malades sont morts ultérieurement d'une autre cause)

et 14 échecs.

Dawson et Hunter, sur 27 malades ont eu :

21 guérisons,
3 décès
et 3 rechutes.

Bloomfield et ses collaborateurs, sur 11 cas ont

10 guérisons (8 ont été suivies plus de 6 mois,
1 est décédé de défaillance cardiaque
mais sans infection)

et 1 décès.

Meads et ses collaborateurs traitent 11 cas d'endocardites lentes

et obtiennent 7 guérisons
2 rechutes
2 décès.

Telles sont les magnifiques promesses d'une thérapeutique nouvelle dans une affection si fatalement inexorable que l'endocardite maligne lente.

On peut dire, écrit Briskier de New-York, dans la Presse Médicale du 20 octobre 1945, que « 75 % des malades traités avec des doses massives de Pénicilline sont vivants et en bonne santé ».

La création récente d'un centre de traitement des endocardites malignes dans le service de M. le Professeur Donzelot à Paris, nous permettra sans doute de connaître bientôt en France d'aussi magnifiques résultats.

## III — INFECTIONS A PNEUMOCOQUES

Nous distinguerons ici encore des septicémies et des infections locales, les plus importantes de ce groupe ; parmi elles se distinguent nettement les pneumopathies et les méningites.

A. — *L'action de la Pénicilline sur les septicémies à pneumocoques est extrêmement satisfaisante.*

Comme dans toute septicémie, le traitement doit être fait à doses importantes et suffisamment longtemps ; comme dans les autres septicémies également, la localisation endocarditique est particulièrement grave ; Dawson cite 3 cas de pneumococcies compliquées d'atteinte cardiaque qui résistèrent au traitement, malgré une stérilisation passagère du sang dans 2 cas. Les doses utilisées furent, il est vrai, insuffisantes. Depuis que des quantités de Pénicilline plus importantes sont disponibles, nul autre cas semblable ne s'est présenté.

B. — *Les Pneumococcies pulmonaires.*

L'emploi de la Pénicilline dans les pneumonies révèle d'excellents résultats dans les travaux américains ; il faut noter la gravité habituelle de cette affection chez les races anglo-saxonnes. C'est ainsi que William S. Fillitt donne un chiffre de 84 % de guérisons rapides, après 60 à 80.000 unités administrées pendant 3 à 4 jours.

Dawson obtient 8 guérisons sur 9, un décès étant survenu chez une femme en couches atteinte également de septicémie.

Un article récent du Lieutenant-Colonel J. Murray Kinsman fait un parallèle entre l'action de la Pénicilline et celle des Sulfamides : les sujets qu'il a observés, militaires, étaient généralement vigoureux avec un état général antérieur excellent.

Il montre que chez de tels sujets la Pénicilline n'est pas de beaucoup supérieure aux Sulfamidés.

Son absence de toxicité, et le fait qu'il n'y a pas pour l'instant de pneumocoques pénicillo-résistants en font tout de même un médicament de choix. Actuellement, sa rareté et son prix élevé la font réserver aux cas de pneumonies intolérantes aux Sulfamides ou sulfamido-résistantes, aux cas compliqués et notamment lorsqu'existe une atteinte rénale.

La posologie est ici assez fixe. Il importe de donner au total au moins 120.000 unités en 3 jours.

Mais comme le fait remarquer M. Kinsman « la guérison est apportée par les mécanismes de defense de l'organisme lui-même, la crise immunologique se produisant entre le 6e et le 8e jour ; il est donc nécessaire de continuer le traitement pendant 5 à 6 jours au moins ».

La voie buccale a aussi été employée dans les pneumopathies aiguës (avec les gonocoocies elles en sont pratiquement les seules indications). Bunn utilise des doses énormes : 750.000 unités le 1er jour, 400 à 600.000 les jours suivants.

— Sur les affections pulmonaires, autres que la pneumonie franche, la Pénicilline a des effets moins nets.

Dans la « pneumonie primitive atypique » des auteurs américains, son action est contestée : elle permet peut-être de raccourcir l'évolution et de franchir une période de gravité particulière.

C. — *Les Pleurésies purulentes à pneumocoques.*

On obtient d'excellents résultats par les injections intrapleurales de Pénicilline et, s'il est besoin, par des injections intra-musculaires associées.

John Winslow Hirshfeld pense qu'il est permis ainsi d'obtenir la guérison des petits empyèmes non cloisonnés, sans fistule bronchique, de diminuer les très gros épanchements, enfin de faire passer à un malade grave une période critique jusqu'à ce qu'il puisse être opéré sans danger.

D. — *Les Méningites à pneumocoques.*

C'est encore un domaine où la Pénicilline a réalisé de merveilleuses cures.

Avant l'apparition des Sulfamides c'était une affection presque toujours mortelle.

Depuis l'emploi des composés sulfamidés et notamment de la sulfaméthyldiazine, certains succès ont pu être observés.

C'est ainsi que Hodes et ses collaborateurs rapportent en 1939 dans le J.A.M.A. 8 guérisons sur 17 cas.

Puis en 1943, 43 nouvelles guérisons sur 60 cas traités (avec une proportion de 22 % de guérison au-dessous de 2 ans, de 64 % au delà).

La Pénicilline employée seule au début ne donna pas, semble-t-il, de meilleurs résultats : 7 guérisons sur 21 cas rapportés au « National Research Council ».

Ultérieurement, on associa les Sulfamides et la Pénicilline et une statistique du J.A.M.A. (10 octobre 1944) donne 11 guérisons sur 12 cas ; le seul décès étant survenu seulement 10 heures après l'admission.

Les statistiques ultérieures sont moins régulièrement bonnes : Sweet : 7 guérisons sur 16.

Appelbaun et Nelson ont 26 guérisons sur 67 cas consécutifs (39 %). Harford et collaborateurs : 8 sur 9.

Sweet insiste sur la gravité plus grande des formes primitives ; les formes secondaires à une otite paraissant au contraire plus favorables.

Appelbaun et Nelson insistent sur la difficulté du traitement dans le cas où existe un foyer primitif inaccessible ou une septicémie. Ils concluent que la Pénicilline, très active dans certains cas, n'assure pas toujours la guérison de la Méningites à pneumocoques.

La technique du traitement est aujourd'hui bien réglée.

On associe la Pénicilline et les Sulfamides.

La Pénicilline est administrée par voie générale à haute dose (200.000 unités par jour au moins) et en injections intra-rachidiennes (10 à 20.000 unités par jour) et même 2 fois par jour au début. On poursuivra la Pénicilline 6 jours après la dernière culture positive du liquide céphalo-rachidien.

Sweet conseille de ne pas poursuivre trop longtemps les injections intra-rachidiennes sous peine de voir apparaître les complications que nous avons déjà signalées dans les incidents au cours du traitement : douleurs, rétentions vésicales.

Les Sulfamides sont donnés en même temps à forte dose (12 grammes et plus par 24 heures au début) et continués une semaine après l'arrêt de la Pénicilline.

Par cette méthode on peut espérer obtenir une amélioration sensible du pronostic d'une affection particulièrement grave.

E. — *Les Péricardites purulentes.*

Wise et Shafer rapportent une observation de péricardite post-pneumonique non influencée par des injections intra-musculaires de Pénicilline qui guérit après une seule ponction évacuatrice après laquelle on injecte 40.000 unités dans le Péricarde.

## IV. — INFECTIONS A MENINGOCOQUES

Ce chapitre est dominé par la méningite cérébro-spinale. On sait les excellents résultats obtenus dans cette affection par les Sulfamides seuls ou associés au sérum anti-méningococcique. Il n'en reste pas moins que certains cas résistent à ces agents thérapeutiques.

La Pénicilline est-elle capable d'assurer la guérison dans tous les cas, étant donnée la particulière sensibilité du méningocoque ?

Une première statistique des lieutenants Rosenberg et Arling le laissait penser, qui guérissaient 64 malades sur 65, le seul décédé étant arrivé moribond à l'hôpital.

La technique qu'ils employèrent est celle actuellement utilisée dans toute méningite : injections intra-rachidiennes et intra-musculaires associées.

Dawson avait publié quelques mois auparavant deux observations : l'un des malades guérit après des injections intra-rachidiennes et intra-musculaires, l'autre, un enfant de 17 mois, ne répondit pas au traitement pénicillé, administré, il est vrai, uniquement par voie générale ; il guérit parfaitement avec les sulfamides et le sérum.

Un article paru en octobre 1944 dans le « New England Journal of Medicine » de Boston, signale que la Pénicilline ne parvient pas toujours à stériliser le liquide céphalo-rachidien ou les prélèvements pharyngés, et que l'on doit recourir alors aux Sulfamides qui restent, semble-t-il, le remède de choix.

Nous avons rapporté précédemment les travaux de Jean V. Cooke qui montrent l'existence de certaines races de méningocoques pénicillo-résistants, ce qui explique sans doute les échecs de la Pénicilline.

En définitive, il paraît raisonnable d'employer d'abord les sulfamides dans le traitement des méningites cérébro-spinales et de réserver la Pénicilline aux cas sulfamido-résistants, avec l'espoir d'une meilleure réponse après son emploi.

L'action sur les arthrites méningococciques paraît discutable. Chez les 65 malades de Rosenberg et Arling, 15 avaient une arthrite, et la Pénicilline aussi bien par voie générale que par injections intra-articulaires n'eut pas d'influence.

## V. — INFECTIONS A GONOCOQUES

Les gonococcies sont parmi les infections qui ont bénéficié le plus largement de l'emploi de la Pénicilline.

Nous envisagerons l'uréthrite et les autres localisations du gonocoque.

A. — *L'Uréthrite Gonococcique.*

La Technique. — Disons d'abord que le traitement local est totalement inutile et inefficace ; seul compte le traitement général. La dose généralement employée est de 100.000 unités, réparties en 5 injections à 3 heures d'intervalle.

Si cette quantité totale est administrée en une seule fois le nombre de rechutes est très élevé.

Mais cette même dose unique donne de bons résultats si l'on utilise une préparation spéciale (solution de pénicilline dans huile d'arachide et ciré d'abeille) ou si l'on ralentit son absorption par réfrigération du point d'injection à l'aide d'une vessie de glace (vaso-constriction locale).

La Pénicilline peut être administrée aussi par voie buccale à raison de 40 à 50.000 unités par prises répétées 6 fois par 24 heures, pendant un ou deux jours (des résultats d'ensemble n'ont pas encore été publiés sur cette méthode).

A l'inverse de cette méthode peu économique, on peut associer les Sulfamides pour utiliser moins de Pénicilline : le premier jour on donnera 8 grs de Sulfamides ; on en donnera 4 grs le second jour en même temps que l'on injectera, en 5 fois, 50.000 unités de Pénicilline.

Le lieutenant Rocco G. Lapenta juge insuffisante cette dose standard employée dans l'uréthrite gonococcique. Il le montre par les cultures répétées de liquide prostatique.

Telles étant les méthodes, quels sont les résultats ?

Avant de rapporter quelques statistiques nous indiquerons l'évolution habituelle de la gonococcie ainsi traitée : 2 à 3 heures après le début, l'écoulement diminue et s'éclaircit ; le pus disparaît entre la 5e et la 6e heure. Le lendemain, l'urèthre est sec. Simultanément, disparition des douleurs à la miction.

Notons cependant qu'il peut persister pendant quelques jours un écoulement sans germes que tarissent les lavages et les sulfamides.

Lapenta recommande, avant d'affirmer la guérison, de procéder à trois cultures de liquide prostatique à une semaine d'intervalle.

Cohn traite 44 femmes : 43 furent rapidement guéries.

Herrell 19 succès sur 19 traités (dont 2 avec arthrites).

Dawson 6 guérisons sur 6.

Marshall 252 guérisons sur 252 cas.

Ces quelques chiffres montrent une guérison dans 95 % des cas au moins et souvent 100 %. M. Casabianca n'obtient que 74 % de guérisons (thèse H. Martin). Pourtant Greenblatt et Anita Street pensent que les résultats actuels ne doivent pas engendrer un trop grand optimisme : en effet, il existe des gonocoques pénicillo-résistants, rares il est vrai, si les doses administrées sont suffisantes ; mais surtout les rechutes sont assez fréquentes, même après l'injection de 100.000 unités.

On emploie habituellement 200.000 unités pour traiter ces rechutes et le résultat final est généralement excellent.

Lapenta que nous avons déjà cité, obtient sur 113 cas 70 % de guérisons bactériologiques après 100.000 unités, 89 % après 200.000, 97 % après 300.000. Un cas exigea 460.000 unités.

Ainsi, les résultats apparaissent-ils très satisfaisants dans l'ensemble, à condition de donner au moins 100.000 unités dès le premier jour et de renouveler cette dose si se produit une rechute.

Mais l'uréthrite peut s'accompagner d'autres localisations qui en modifient l'évolution et le traitement.

B. — *Les autres localisations de la gonococcie.*

1° - Epididymites — réagissent en général bien au traitement de l'uréthrite. Il peut être souvent utile de faire 200.000 unités.

2° - Prostatites — La Pénicilline est parfois très efficace, mais si une collection purulente s'est développée, il sera nécessaire de l'inciser avant de poursuivre le traitement général par la Pénicilline.

3° - Infections génitales de la femme :
Paula Horn et H.W. Cowper traitant 74 cas de gonococcie féminine eurent près de 1/5 d'échecs.

43 qui avaient seulement une atteinte basse des voies génitales ne présentèrent que 5 échecs, mais il y eut 11 échecs

sur 31 femmes traitées avec atteinte haute des organes génitaux (soit plus du tiers).

« Plus vieille est l'infection, moins il y a de chance de succès aux doses habituelles ».

Une place à part doit être réservée à la vulvo-vaginite des fillettes.

Wallace Sako estime suffisante une injection unique de 100.000 unités et obtient ainsi 15 guérisons sur 16 en 2 ou 3 jours ; l'échec dut être réparé par une nouvelle dose de 100.000 unités administrée en plusieurs injections.

L.K. Sweet et L.E. Putnam pensent au contraire que cette dose unique est inefficace et qu'il est préférable d'administrer la Pénicilline en 5 ou 6 fois, à raison de 50.000 unités au-dessous de 7 ans et de 100.000 au delà.

4° - Arthrites.

Les avis sont partagés quant aux résultats obtenus dans les arthrites gonococciques.

L'injection intra-articulaire ne paraît pas d'un grand avantage.

Il y a en tout cas toujours intérêt à employer ce traitement, bien que Marshall dise qu'il « ne donne pas de résultat meilleur que les autres méthodes ».

5° - Ophtalmie purulente.

Répond en général magnifiquement au traitement, soit par instillations locales de Pénicilline en solution étendue, soit par des injections intra-musculaires atteignant au total de 100 à 300.000 unités.

L'amélioration se manifeste dès les premières 24 heures. La guérison est complète en 3 à 6 jours.

6° - Nous n'insisterons pas sur les endocardites aiguës à gonocoques qui se comportent comme les autres affections de ce genre, affectant une gravité toute spéciale.

En résumé, on peut affirmer avec Levaditi que « la Pénicilline exerce un effet thérapeutique de tout premier ordre dans l'infection gonococcique ».

## VI. — SYPHILIS

Les propriétés antisyphilitiques de la Pénicilline sont certainement celles qui la différencient le plus des Sulfamides. Les expériences de traitement ont été poursuivies aux

Etats-Unis et aux Armées sur une échelle étendue. On a traité la Syphilis à toutes ses périodes avec de remarquables succès immédiats.

Il est banal de signaler que c'est l'épreuve du temps qui donnera à la Pénicilline ses droits dans la lutte antisyphilitique. Nous ne ferons, ici, que rapporter, sans les commenter, les résultats obtenus.

A. — *Syphilis acquise précoce.*

— La technique.

La méthode classique consiste à administrer 20.000 unités toutes les trois heures pendant 7 jours et demi, soit au total 60 injections représentant 1.200.000 unités.

Certains poursuivent à ce rythme le traitement pendant 10 jours, soit 80 injections, de 30.000 unités chacune, atteignant donc 2.400.000 unités ; ou bien ils administrent la dose de 1.200.000 unités en 40 injections, en faisant une injection de 30.000 unités toutes les heures : la durée du traitement est ainsi réduite à 40 heures.

— Les résultats.

Les tréponèmes disparaissent des lésions dans un temps allant de 6 à 60 heures.

Les lésions cicatrisent entre 3 à 7 jours après le début du traitement.

La négativation des réactions sérologiques est d'autant mieux assurée que la dose administrée a été plus importante, (90 % après 1.200.000 unités) ; il est à remarquer pourtant que les meilleurs résultats (91,6 %) furent obtenus après 300.000 unités seulement, associées à 320 mg de Mapharsen.

La proportion des rechutes est en rapport direct avec la quantité de Pénicilline administrée : avec des doses basses, les résultats immédiats sont presque aussi bons mais les rechutes bien plus fréquentes ; pour une même dose, il semble qu'elles apparaissent plus souvent si le médicament a été introduit par voie intra-veineuse.

B. — *Syphilis acquise tardive.*

On obtient la cicatrisation des gommes bénignes cutanées ou osseuses avec 300.000 unités administrées en 12 à 46 jours.

C. — *Syphilis nerveuse.*

— Dans la méningite syphilitique aiguë l'administration de 600.000 à 4 millions et demi d'unités en une période

allant de 7 jours et demi à 11 jours permit à Nelson et Duncan d'obtenir 9 guérisons sur 10 cas ; un seul présenta une rechute à l'examen du liquide céphalo-rachidien.

— Dans la paralysie générale, 2 techniques sont décrites par Douglas Goldmann :

La première consiste à faire deux séries de Pénicilline : 900.000 unités d'abord, à raison de 150.000 unités par jour en associant 6 injections intrarachidiennes ; puis après un mois d'arrêt on fait une nouvelle cure de un million d'unités par voie générale.

La deuxième méthode asssocie la pyrétothérapie à une série de un million d'unités, répétée après un mois de repos.

L'amélioration est importante chez presque tous les malades : les 18 malades de Goldmann ainsi traités s'améliorèrent. Chez les malades de Stokes, 80 % bénéficièrent du traitement.

L'action exercée sur le liquide céphalo-rachidien est très satisfaisante dans 70 à 80 % des cas ; elle persiste de façon définitive chez un tiers des malades à peu près ; cette action est d'autant plus nette que le liquide est plus altéré.

— Dans le tabès, les résultats sont à peu près analogues.

Les injections intra-rachidiennes entraîneraient une sédation rapide des douleurs radiculaires quand elles existent.

Goldmann réduit à ces injections locales, le traitement : il fait 10.000 unités quotidiennes les deux premiers jours et 20.000 unités pendant les 4 jours suivants.

Toutes ces recherches sont encore fragmentaires, mais ces premiers résultats justifient pleinement de nouveaux travaux.

D. — *L'Hérédo-Syphilis* (Prévention et traitement).

10 femmes enceintes ont été traitées par 2.400.000 unités. Il n'y eut ni fausse-couche, ni prématurité, ni léthalité infantile.

Dans le traitement de l'Hérédo-Syphilis, on recommande d'utiliser la même technique des 60 injections en 7 jours et demi, en administrant au total 20 à 40.000 unités par kilogramme de poids. Les résultats semblent intéressants.

Ajoutons que les réactions d'Herxheimer au cours du traitement de la syphilis par la Pénicilline sont fréquentes mais non sérieuses.

Nous n'avons indiqué ici que quelques données sur cet emploi de la Pénicilline, ne voulant pas insister sur ce chapitre qui demeure presque expérimental. De nouvelles observations prolongées sur plusieurs décades sont évidemment nécessaires avant que l'on puisse tirer des conclusions définitives.

## VII. — APPLICATIONS CHIRURGICALES DE LA PENICILLINE

C'est au traitement des blessures de guerre que fut d'abord réservée la Pénicilline.

On sait les magnifiques résultats obtenus tant pour la récupération des blessés que pour la diminution de la mortalité.

A. — *Plaies de guerre.*

On doit associer au traitement général, selon le mode d'administration habituel, le traitement local : irrigations de la plaie, applications de poudres ou de pommades contenant ou non des Sulfamides.

— La suture primitive des plaies est ainsi rendue possible sans complications.

C'est dans les deux premières semaines suivant la blessure que la Pénicilline est surtout efficace, alors que les tissus sont encore vivants, l'infection récente, les germes non encore enfermés dans des tissus fibreux ou des séquestres.

— Les fractures ouvertes, notamment celles du fémur particulièrement graves, bénéficient grandement de l'emploi de la Pénicilline. En même temps que l'on administre par voie générale la Pénicilline, on pratique le nettoyage et l'épluchage de la plaie que l'on suture. On peut laisser deux drains au niveau du foyer de fracture, par où l'on fera des injections locales (2.500 unités après l'opération, puis 1.500 unités deux fois par jour pendant 5 jours) — Burns et Young jugent inutiles ces instillations locales.

On obtient ainsi 95 % environ de succès complets.

— Chez les amputés la mortalité est également diminuée par l'emploi systématique de la Pénicilline (2,80 % chez les blessés traités, contre 8,5 % chez les autres).

— Les plaies du thorax ainsi traitées ont une évolution habituellement favorable : absence d'infection, diminution considérable de la mortalité, rapidité de la guérison.

D'Abreu et Litchfield font 60.000 unités après les deux ou trois premières aspirations et ne font généralement pas d'administration intra-musculaire. Dans les hémothorax non infectés ils ne font pas d'instillation, sauf s'il existe une infection pulmonaire ou si l'air a été aspiré après thoracotomie pour corps étranger.

— Pour les plaies abdominales, la Pénicilline est aussi un excellent adjuvant de la chirurgie. Elle peut en temps de guerre, permettre un traitement retardé lorsque de telles blessures surviennent chez des soldats d'unités isolées.

B. — *Gangrène gazeuse.*

— La Pénicilline ne doit pas être administrée seule dans les cas de gangrène gazeuse. Associée aux injections de sérum, elle représente un grand appoint pour le traitement ; « bien qu'elle soit insuffisante pour juguler l'infection à elle seule, sa valeur est inestimable » écrivent le lieutenant-colonel Longlay et le capitaine Winkelstein à propos de 96 cas de gangrène gazeuse.

— A titre préventif, elle semble avoir aussi un rôle important ; les sulfamides paraissent expérimentalement posséder une action préventive aussi grande. Dans ces cas, on l'administre pendant 3 ou 4 jours à raison de 90.000 ou 100.000 unités par 24 heures.

C. — *Chirurgie Thoracique.*

Dans les soins pré et post-opératoires des résections pulmonaires, la Pénicilline permet des suites opératoires parfaites.

Le traitement comprend 150.000 unités par jour une semaine avant et deux semaines après l'intervention.

Voici les résultats obtenus chez 21 opérés (pneumonectomies ou lobectomies) en comparaison de ceux de 20 malades non traités.

— Bronchectasies ou Abcès pulmonaires :

12 malades traités : pas de complication, cicatrisation bronchique solide.

9 non traités : tous eurent un empyème et un tiers présentèrent une fistule bronchique. Les empyèmes furent traités par la Pénicilline sans grand résultat quand existait une fistule broncho-pleuro-cutanée.

— Tumeurs.

Il n'y eut aucune suppuration.

Nous ne reprendrons pas ici l'étude des Pleurésies purulentes indiquées au chapitre des Infections à Pneumocoques.

D. — *Brûlures et Greffes cutanées.*

L'emploi de la Pénicilline permet de hâter le moment de la greffe et augmente le pourcentage de bons résultats en diminuant les risques d'infection.

E. — *Infections des extrêmités.*

Signalons avant de terminer ce chapitre, la méthode récente publiée par S. Thomas Glasser des injections intra-artérielles de Pénicilline.

50.000 unités dans 10 $cm^3$ de sérum sont injectées en une seule fois : on obtient ainsi une concentration locale très élevée de Pénicilline.

Résultats de la méthode :

On obtient une sédation des douleurs, une disparition de l'inflammation s'il n'existe ni suppuration ni nécrose.

Une amputation peut être ainsi évitée, ou du moins limitée, en tout cas la suture primitive est rendue possible même s'il y a infection.

Cette méthode présente l'avantage, d'après son auteur, d'être économique et rapide.

Il ressort nettement de ces divers emplois de la Pénicilline dans les affections chirurgicales, qu'elle est un adjuvant précieux, mais un adjuvant seulement : elle permet parfois de limiter l'intervention, elle en améliore les résultats, mais elle n'en dispense presque jamais.

On ne devra pas négliger non plus, les traitements généraux habituels et les autres thérapeutiques anti-infectieuses (sulfamides, sérums antitétanique et antigangréneux).

## VIII. — APPLICATIONS DE LA PENICILLINE EN SPECIALITES

A. — *Ophtalmologie.*

Bases expérimentales du traitement :

— Dans les quinze minutes qui suivent une injection intra-veineuse on décèle la Pénicilline dans le globe oculaire (par ordre décroissant : dans la musculature extra-oculaire, la sclérotique, la conjonctive, la couche chorio-rétinienne, l'humeur aqueuse, le vitré, la cornée).

Aux doses thérapeutiques, la Pénicilline atteint une concentration trop faible pour qu'on puisse la mettre en évidence par les méthodes habituelles.

— Par instillation locale on obtient une concentration infiniment plus élevée avec des doses bien moindres.

Les techniques du traitement :

Par voie générale, c'est la méthode usuelle des injections intra-musculaires répétées.

Localement, on peut administrer la Pénicilline de différentes façons.

— en instillations : 250 à 10.000 unités dans un $cm^3$ de sérum physiologique ou d'eau distillée à un pH de 7,7.

Faire des instillations toutes les heures dans les cas aigus, toutes les deux heures dans les cas subaigus, et au moins toutes les 3 heures.

— en onguent : 250 à 500 unités incorporées à 1 gr. d'onguent (encore actif après un séjour de six mois à la glacière ; activité diminuée après 25 jours à la température de la chambre).

— intra-oculaire : on remplace par ponction sous anesthésie locale ou générale une partie de l'humeur aqueuse de la chambre antérieure par de la Pénicilline à 500 ou 1000 unités par $cm^3$ de sérum. On peut retirer 0,4 $cm^3$ d'humeur aqueuse.

La puissance de la Pénicilline injectée est immédiatement abaissée par le remaniement de l'humeur aqueuse, par la filtration normale et la dilution dans la nouvelle humeur formée.

Applications pratiques.

La Pénicilline est surtout active dans les infections des couches externes de l'œil ; les couches profondes réagissent moins bien et doivent être atteintes par des injections locales.

— Plaies oculaires : la Pénicilline est employée à titre préventif et curatif (irrigation de la chambre antérieure selon la méthode de Cashell dans les plaies pénétrantes).

— Dans les interventions peut être utilisée à titre prophylactique.

— Infections oculaires : C'est un médicament de choix dans toutes les infections à germes sensibles (et particulièrement gonocoques, streptocoques, staphylocoques, pneumocoques et méningocoques).

Nous ne citerons pas les nombreuses affections où la Pénicilline a été employée avec succès : ce traitement a été tenté dans les infections de toutes les parties constituantes de l'œil, de ses enveloppes et de ses annexes et de très nombreuses observations en ont été publiées.

B. — *Oto-rhino-laryngologie.*

Technique du traitement : on emploie l'administration parentérale et l'administration locale : instillations dans le conduit auditif externe et dans la cavité post-opératoire de la mastoïde.

Application pratique.

— Otites et mastoïdites :

La Pénicilline permet souvent d'éviter l'intervention. Si celle-ci est indispensable, elle hâte la guérison par la méthode du « drainage control » des Florey : instillations locales, comme nous l'avons indiqué au chapitre du mode d'administration de la Pénicilline : 10.000 unités toutes les 8 heures pendant 4 jours à travers le drain. Cette technique accélère la cicatrisation et raccourcit la convalescence.

La Pénicilline est actuellement l'agent thérapeutique le plus puissant pour combattre l'otite moyenne aiguë, la mastoïdite aiguë et leurs complications.

Résultats de Charles H. Allmann :

511 otites post-scarlatineuses, aucune paracentèse.

60 mastoïdites post-scarlatineuses : dans 27 cas l'intervention fut inutile.

Toutes les complications (thrombo-phlébites, méningites, abcès du cerveau) sont également justiciables du traitement pénicillé.

— Les infections graves du nez, de la gorge, des sinus et leurs complications ont été soumises à l'action de la Pénicilline. Dans tous les cas où cela est nécessaire, ne pas négliger l'intervention ; par exemple, dans l'ostéomyélite des os de la face où la chirurgie reste souvent indispensable et doit être mise en œuvre dans le même temps où l'on poursuit la médication pénicillée.

Notons que Plummer et ses collaborateurs ont publié un travail récent sur l'emploi de la Pénicilline dans les pharyngo-amygdalites à streptocoques hémolytiques ; ils conseillent d'administrer 80 à 100.000 unités pendant 6 jours. Les cultures pharyngées sont stérilisées en 24 heures. Après 8 à

12 heures de traitement se manifeste une amélioration nette ; la guérison complète survient après 24 à 36 heures.

C. — *Neuro-Chirurgie.*

Toutes les infections relevant de cette spécialité doivent être traitées par la Pénicilline. Le pronostic des abcès du cerveau et des hernies cérébrales infectées est considérablement amélioré par la pénicilline locale associée à la pénicilline générale ou à défaut à la sulfamidothérapie.

D. — *Dermatologie.*

La Pénicilline a aussi sa place dans le domaine de la dermatologie.

Les dermatites infectieuses sont susceptibles de répondre parfaitement à son administration : impetigo, cellulites, lymphangites, etc...

## IX. — AFFECTIONS A GERMES DIVERS OU ASSOCIES

Nous avons indiqué au cours des pages précédentes les infections à germes bien définis où la Pénicilline est habituellement employée.

Il reste de nombreuses affections que nous n'avons pas encore signalées ou bien parce que leur étiologie est imprécise (associations microbiennes) ou bien parce qu'elles sont trop peu nombreuses pour qu'un enseignement ferme en puisse être tiré. Nous allons les rapporter maintenant brièvement.

*Les suppurations broncho-pulmonaires.*

Elles ont été traitées avec des succès divers.

Les observations françaises sont actuellement rares ; les cas rapportés ont été des succès (Bernard et Weill, Laine et Théry) ; notons que des injections intra-parenchymateuses sous écran ont été faites dans deux cas de suppurations pulmonaires au cours de septicémies, avec de bons résultats (Vincendeau, thèse de Bordeaux, 1945).

Roberts et ses collaborateurs ont traité 14 cas d'abcès à germes divers : dans 7 abcès à streptocoques, la lésion pulmonaire est améliorée, mais il y a 2 fois extension à la plèvre et 3 abcès métastatiques du cerveau ; une seule amélioration sur 6 abcès à flore anaérobie mixte ; une guérison pour un cas à streptocoques et staphylocoques associés.

Stookey et ses collaborateurs ont administré un million d'unités à 21 bronchociasiques dont l'expectoration contenait des germes divers.

Ce traitement a été suivi de peu d'effets ; diminution des germes dans les crachats, pas de modification dans leur quantité.

Nous indiquerons dans la deuxième partie de notre travail, les résultats obtenus à Marseille par les instillations intra-bronchiques de Pénicilline.

*Infections à fuso-spirilles de Vincent.*

Dans les infections bucco-pharyngées à fuso-spirilles on peut employer 100.000 unités en 5 injections, ou des applications locales (collutoires ou pastilles).

Les prélèvements deviennent négatifs et la maladie guérit en 24 heures.

*Entérocoques :*

Deux cas de méningites à entérocoques sulfamido-résistantes guéries par la Pénicilline ont été rapportés.

*Bacille fusiforme.*

Des guérisons de septicémie post-angineuse, de phlegmon de l'amygdale avec hémoculture positive, ont été signalées.

*Pian.*

12 malades traités et guéris au Brésil avec seulement 200 unités toutes les 3 heures, et au total 9.600 à 54.000 unités

*Sodoku.*

Semble favoriser l'évolution.

*Fièvre pourprée des montagnes rocheuses.*

La Pénicilline semble favorable.

*Actinomycose.*

L'actinomyces bovis est un des rares champignons sensibles à la pénicilline ; les affections qu'il provoque paraissent bien influencées par elle ; un malade traité par J.N. Mc Crés reçut 14 millions d'unités.

*Variole.*

L'administration de 15.000 unités toutes les 3 heures pendant 3 à 4 jours a amené un assèchement des pustules.

*Tétanos.*

L'addition de Pénicilline au sérum semble salutaire eu égard au taux élevé de mortalité avec le sérum seul.

*Diphtérie.*

Un cas de diphtérie cutanée a été traité et guéri par adjonction de la Pénicilline au sérum.

*Agranulocytose.*

2 cas ont été améliorés de façon frappante après 24 heures de traitement.

*Psiactose.*

Un cas de guérison. Amélioration après 36 heures de traitement.

*Escarres.*

La Pénicilline a permis la cicatrisation d'escarres sacrées après applications locales en pansements de pénicilline non purifiée ou après injections sous-cutanées.

*Ulcères phagédéniques des pays chauds.*

Quelques bons résultats ont été obtenus par la Pénicilline ; ils sont fonction surtout de la flore associée.

*
* *

Telles sont les données actuelles que l'on peut recueillir à la lecture des travaux français et étrangers sur la Pénicilline et ses applications thérapeutiques. Nous avons cru bon de les rappeler ici pour rassembler et préciser nos connaissances sur ce médicament nouveau.

# L'emploi de la Pénicilline au Centre Régional de Marseille

Nous allons maintenant rapporter les résultats obtenus à Marseille au cours des huit premiers mois de fonctionnement du Centre Régional de traitement par la Pénicilline.

Ce Centre a été créé le 1er février 1945 et confié à Monsieur le Professeur Mattei, assisté de Monsieur le Professeur Agrégé Recordier.

Depuis cette date jusqu'au 1er octobre, 230 malades ont été traités.

Avant d'exposer leurs observations, nous pensons nécessaire de faire connaître la situation difficile qu'a créée la misère des laboratoires de nos hôpitaux. L'impossibilité de recourir aussi souvent qu'il le fallait aux recherches de laboratoire a rendu précaires beaucoup de nos examens.

Nous désirons surtout donner une vue d'ensemble des résultats obtenus ; nous ne détaillerons donc pas chacune des 230 observations ; nous ne nous attacherons qu'aux plus instructives.

Nous avons classé nos observations, suivant le germe en cause, toutes les fois que cela a été possible.

Pour les autres, elles sont rangées suivant les manifestations cliniques les plus importantes.

⁂

Indiquons tout de suite que la Pénicilline est administrée généralement par voie intra-musculaire (injections répétées toutes les 3 heures) ; dans les cas où une autre méthode a été employée, nous préciserons la technique d'administration.

Signalons aussi que dans presque tous les cas (sauf intolérance), les Sulfamides sont associés à la Pénicilline, même lorsqu'ils ont été employés sans succès auparavant.

L'interprétation des résultats est peut-être rendue plus difficile par cette association, mais il semble que le malade y trouve une sécurité plus grande, car loin de s'opposer, les deux médicaments paraissent augmenter leur action réciproquement.

## I. — INFECTIONS A STAPHYLOCOQUES

### A. — *Septicémies.*

**Observation 1.** — Tol... Georgette, 24 ans, entrée le 5 février 1945. Septicémie à staphylocoques dorés, consécutive à un avortement. Pendant 12 jours, fièvre, pertes : curettage, thiazomide (44 g.) et sérum de Vincent. A l'entrée : hyperthermie, prostration, 400.000 unités de pénicilline sont administrées en 4 jours (dont les premières 100.000 en injections intra-veineuses).

Chute rapide de la température, mais la malade est très agitée Reprise de la fièvre après 48 h. d'apyrexie. On fait une nouvelle cure de 890.000 unités. En 5 jours, la fièvre cède et l'état général redevient normal. Guérison après 1.290.000 unités et une nouvelle cure de 72 g. de thiazomide.

**Obs. 2.** — Pi... Eléonore, 38 ans, entrée le 10 février 1945.

Septicémie à staphylocoques consécutive à un avortement. Entrée deux semaines après l'avortement, qui a été suivi de curettage et d'une cure sulfamidée (32 gr.). Etat général grave, empâtement douloureux de la région lombaire gauche.

Au cours du traitement pénicillé, apparition d'une réaction pleurale qui disparait en une semaine.

Après une semaine de traitement, le placard lombaire a disparu.

Guérison après 1.112.000 unités de Pénicilline.

**Obs. 3.** — Jacq... Albert, 53 ans, entré le 23 mai 1945.

Abcès cutanés multiples après érythrodermie post-arsénobenzolique. Fièvre continue. Hémoculture positive au staphylocoque doré. La température revient à la normale et les abcès disparaissent après 5 jours de traitement ; celui-ci est poursuivi pendant deux semaines jusqu'à une dose totale de 1.337.500 unités.

Guérison complète.

**Obs. 4.** — Bin... Raymonde, 23 ans, entrée le 30 Mai.

Septicémie post-abortum à staphylocoques. Etat général très grave à l'entrée ; hyperthermie et défaillance cardiaque. Apyrexie après 80.000 unités de Pénicilline en 12 heures. Reçoit au total 1.200.000 unités et 30 gr. de thiazomide. Guérison apparente.

Mais après 15 jours d'apyrexie et 8 jours après l'arrêt du traitement, reprise brusque de la fièvre (40°7), frissons, mauvais état général, entraînant une nouvelle hospitalisation le 17 juin. Après 36 heures de traitement au cours desquelles ont été administrées 240.000 unités de Pénicilline, l'état général s'est de nouveau amélioré, la température est revenue à la normale.

La 2e cure comprend 1.350.000 unités et 60 gr. de Thiazomide. L'état général redevient parfait.

**Obs. 5.** — Coh... Roger, 5 ans.

Septicémie à staphylocoques évoluant depuis 4 ans avec des poussées successives.

En janvier 1945, reprise très grave des phénomènes infectieux ; coqueluche suivie de dilatation bronchique avec température oscillant autour de 40°.

A reçu en 10 jours 900.000 unités de Pénicilline (dont 200.000 intra-veineuses), 40 gr. de Fontamide associés à 6 transfusions de 50 cc. Amélioration très importante. Chute de la température. Bon état général.

**Obs. 6.** — Sch... Josette, 17 ans.

Malade opérée d'appendicectomie, puis 15 jours plus tard de salpingectomie (granulations tuberculeuses à l'examen histologique de la trompe). Après la 2e intervention, état septicémique avec hémoculture positive au staphylocoque.

Reçoit 925.000 unités de Pénicilline. Amélioration.

B. — *Staphylococcies de la face et du cou.*

**Obs. 7.** — Ma... Robert, 39 ans. Entré le 6 mai 1945.

Furoncle grave de l'aile du nez ayant résisté à la radiothérapie et à la sulfamidothérapie (60 gr.).

Guérison complète et rapide après 120.000 unités intra-musculaires et 60.000 unités périfocales.

**Obs. 8.** — Dje..., 39 ans. Entré le 26 avril 1945.

Enorme anthrax de la lèvre supérieure droite avec œdème palpébral droit et état général très grave. Subcoma. Hyperthermie.

Guérison après 69 gr. de Septoplix associés au Lugol et 1.217.000 unités de Pénicilline (dont 372.500 périfocales).

**Obs. 9.** — Luc..., 27 ans. Entrée le 17 avril 1945.

Furoncle grave de l'aile du nez avec aggravation subite avant l'entrée malgré 3 séances de radiothérapie. Céphalée marquée. Guérison rapide après 590.000 unités (dont 100.000 périfocales) et 27 gr. de Thiazomide associés au Lugol.

**Obs. 10.** — Gui... Claire, 53 ans. Entrée le 26 Mai 1945.

Volumineux anthrax de la lèvre inférieure et du menton : œdème du cou, de la face et de la paupière inférieure droite. Etat général très grave : température à 40°3. Hémoculture positive au staphylocoque doré.

Amélioration très rapide dans les 72 premières heures. Guérison en 12 jours après 1.135.000 unités de Pénicilline (dont 110.000 périfocales) et 41 gr. de Thiazomide associés au Lugol.

**Obs. 11.** — L..., 38 ans.

Furoncle grave du nez, avec fièvre élevée et état général altéré. Guérison après 200.000 unités intra-musculaires.

**Obs. 12.** — M... Charles, 56 ans.

Furoncle grave de l'aile du nez évoluant malgré 3 séances de radiothérapie chez un diabétique. Céphalée. Œdème de la lèvre. Guérison après 100.000 unités intra-musculaires.

**Obs. 13.** — Ley... Monique. Entrée le 13 juin 1945.

Furoncle de l'aile du nez évoluant depuis une semaine, compliqué d'une thrombo-phlébite des sinus caverneux. Œdème intense avec circulation collatérale du front et des paupières, saillie modérée des globes oculaires. Hyperthermie (40°5), état général très grave. Le traitement est entrepris aussitôt : 20.000 unités intra-musculaires toutes les 3 heures. Amélioration rapide en 4 jours de l'état local et général. Guérison au 8e jour. A reçu 1.400.000 unités de Pénicilline par voie intra-musculaire et 42 grs de Thiazomide associés au Lugol.

Au cours de la convalescence hygroma suppuré du coude, traité et guéri rapidement par les Sulfamides.

**Obs. 14.** — Gaj... 57 ans. Entrée le 12 juin 1945.

Furoncle de la lèvre supérieure avec fièvre élevée, œdème très prononcé de la joue gauche. Guérison après un million d'unités associées à 46 grs de Thiazomide et Lugol.

**Obs. 15.** — Vab... Martin, 54 ans. Entré le 28 juin 1945.

Volumineux anthrax de la nuque chez un diabétique ; traité par radiothérapie puis incisé. Etat général grave. Guérison avec 1.300.000 unités de Pénicilline.

**Obs. 16.** — V... Marie, 48 ans.

Anthrax de la région parotidienne qui s'est accompagné de staphylococcie du pavillon de l'oreille avec fièvre à 38-39° pendant 9 jours. Traitement pénicillé à partir du 10e jour. Apyrexie en 4 jours, nettoyage rapide de la lésion. Guérison. A reçu 1.100.000 unités de Pénicilline.

**Obs. 17.** — Cas... Vincent, 11 ans. Entré le 9 août 1945.

Furoncle de l'aile du nez avec induration de la lèvre supérieure et œdème de la face. Température à 39°. Echec de la sulfamidothérapie seule.

Reçoit 210.000 unités de Pénicilline intra-musculaires et 18 gr. de Thiazomide associés au Lugol. Sort guéri le 4e jour.

**Obs. 18.** — Ber... Alfred, 47 ans. Entré le 18 août 1945.

Anthrax de la lèvre supérieure et de la joue avec œdème de la face et de la paupière.

Température à 39°5.

Reçoit 580.000 unités de Pénicilline (dont 77.500 périfocales) et 27 grs de Thiazomide associés au Lugol. Guérison.

**Obs. 19.** — Bonn... Aimée, 48 ans.

Anthrax de la lèvre inférieure avec état infectieux très grave : température à 40°, tuphos ; œdème important du cou et de la joue.

Reçoit 2 millions d'unités par voie générale et 23 grs de Thiazomide et Lugol. Chute rapide de la température. Guérison de l'anthrax.

Les clichés pulmonaires ont montré la présence de micro-abcès disséminés sur les deux plages.

**Obs. 20.** — Tom... Paul, 44 ans.

Apparition d'une staphylococcie étendue de la face chez un rhumatisant chronique. Disparition par une cure sulfamidée de 40 gr. associés au Lugol, puis rechute au bout de 8 jours avec sulfamido-résistance.

Reçoit 700.000 unités de Pénicilline et 24 grs de Thiazomide et Lugol. Guérison très rapide.

**Obs. 21.** — Cagn... Baptiste, 50 ans. Entré le 16 septembre 1945.

Anthrax de la lèvre supérieure. Température à 40°9. Etat général très grave. Œdème volumineux de la lèvre supérieure et de la paupière supérieure droite. Lymphangite de la face.

Reçoit 1.330.000 unités par voie générale et 30 grs de Thiazomide et Lugol. Apyrexie le 6e jour. Guérison.

**Obs. 22.** — Sam... Simone, 25 ans. Entrée le 21 septembre 1945.

Furoncle de la région inter-palpébro-nasale droite. Température à 39°. Guérison rapide après 475.000 unités de Pénicilline intra-musculaires.

**Obs. 23.** — Tur...

Furoncle de l'aile du nez avec léger œdème de la face. Guéri en 2 jours après 200.000 unités de Pénicilline.

**Obs. 24.** — S...

Staphylococcie rebelle depuis plusieurs années. Actuellement staphylococcie dentaire et réaction osseuse du maxillaire. Guérison après 200.000 unités de Pénicilline.

C. — *Méningite à staphylocoques.*

**Obs. 25.** — Bie... Mathilde, 53 ans. Entrée le 21 janvier 1945.

Hospitalisée dans le service des contagieux pour méningite. Pas de réponse au traitement sulfamidé. Un nouvel examen du liquide céphalo-rachidien révèle la présence de staphylocoques : on injecte 10.000 unités de Pénicilline dans l'espace sous-arachnoïdien et l'on commence le traitement par voie générale.

Reçoit 75.000 unités. Décès le 5 février.

D. — *Staphylococcies cutanées.*

**Obs. 26.** — S... Jean-Pierre, 20 jours.

Staphylococcie cutanée généralisée grave. Furoncles très nombreux du tronc, des membres et de la face.

Guérison en 8 jours après 341.250 unités intra-musculaires.

**Obs. 27.** — Mas... Hélène, 51 ans. Entrée le 10 août 1945.

Staphylococcie cutanée avec abcès multiples. Mauvais état général : température à 39°.

Reçoit : 1.700.000 unités de Pénicilline et 86 comprimés d'Iodoseptoplix. Amélioration très lente.

E. — *Ostéomyélites.*

a) aiguës.

**Obs. 28.** — Pao... Jean, 15 ans. Entré le 22 mars 1945.

Début remontant à 24 heures avant l'hospitalisation, par douleurs et température à 40°. Avait eu un furoncle 3 mois auparavant. Localisation au niveau de l'extrémité interne de la clavicule droite. Immobilisation du bras. Pénicilline. Iodoseptoplix. Après 3 jours de traitement, amélioration des signes locaux et généraux, mais apparition d'une douleur au niveau de la malléole externe droite, sans aucune signe d'inflammation : immobilisation du membre inférieur.

Au 8e jour du traitement, alors que l'état général est bon et que les signes locaux ont presque entièrement disparu, élévation thermique à 40°2 et apparition d'éléments papulo-érythémateux sur le tronc et les membres supérieurs. Il s'agit, semble-t-il, d'une intoxication par les Sulfamides qu'on interrompt alors (42 grs ont été administrés sous forme d'Iodoseptoplix). Deux hémocultures ont été négatives. La Pénicilline est continuée encore 4 jours. Disparition de la fièvre, de l'éruption. Excellent état général. Guérison 2 semaines après le début.

A reçu 965.000 unités de Pénicilline par voie intra-musculaire.

**Obs. 29.** — Dec... Jean, 11 ans. Entré le 9 juillet 1945.

Ostéomyélite aiguë du fémur droit à la suite de l'incision d'un furoncle situé dans la région sacro-iliaque droite. Température élevée. Douleurs violentes dans la région inguinale et le membre inférieur droit. Etat général très grave.

A reçu 1.927.500 unités de Pénicilline et 30 grs de Thiazomide. Guérison.

**Obs. 30.** — Mag... Nicole, 5 ans. Entrée le 6 août 1945.

Ostéomyélite aiguë de l'extrémité supérieure du fémur gauche. Etat général très grave : ictère, purpura ; température à 39°9.

Reçoit 1.500.000 unités par voie générale. Amélioration considérable, mais apparition d'une pleurésie purulente à staphylocoque.

Reçoit alors 150.000 unités de Pénicilline intra-pleurales. Guérison.

**Obs. 31.** — Hug. Jean-Louis, 9 ans. Entré le 30 juillet 1945.

Ostéomyélite aiguë du plateau tibial gauche avec 2e foyer osseux au niveau du tiers inférieur de l''os. Température à 39°. Etat général relativement conservé, mais aucune amélioration par les Sulfamides.

Le traitement amène une chute de la température qui se stabilise autour de 37°5 ; puis reprise thermique en cours de traitement avec apparition d'une poche purulente sur la face antérieure de la jambe. Pas d'amélioration du processus destructif osseux

A reçu au total 2.402.500 unités dont 260.000 localement. Passe en Chirurgie. Guérison.

**Obs. 32.** — Ferr... Paul, 10 ans. Entré le 26 août 1945.

Ostéomyélite aiguë de l'extrêmité inférieure de la malléole droite. Température à 39°. Intervention chirurgicale pour drainer une poche purulente.

Reçoit 625.000 unités (dont 40.000 localement). Apyrexie en 4 jours. Assèchement de la suppuration. Repasse en Chirurgie. Guérison.

**Obs. 33.** — Bazz... Toussaint, 17 mois. Entré le 27 juillet 1945.

Ostéomyélite aiguë du fémur droit. Le diagnostic hésitant ne permet la mise en train du traitement qu'avec un certain retard ; apparition d'un abcès contenant un pus à Staphylocoques. Très mauvais état général, température oscillante.

Reçoit 600.000 unités de Pénicilline (335.000 intra-musculaires, 245.000 en perfusion, 20.000 localement). Décès.

**Obs. 34.** — La... Robert, 10 ans 1/2.

Ostéomyélite aiguë du plateau tibial gauche. Etat général très atteint : agitation, température à 39°-39°5. Signes d'inflammation à la partie interne du plateau tibial sans atteinte articulaire.

Reçoit 120.000 unités de Pénicilline intra-musculaire chaque jour, pendant 10 jours et 18 grs de Sulfadiazine.

Dès le 4e jour, la fièvre baisse d'un degré, l'état général s'améliore.

Au 9e jour, guérison totale qui se maintient 10 jours après l'arrêt du traitement.

b) chroniques.

**Obs. 35.** — Ay... Jean, 17 ans.

Ostéomyélite chronique à localisations multiples durant depuis un an et demi.

Traité à deux reprises : 600.000 unités la première fois, 2.100.000 la deuxième. Aucun résultat évident. Passe en Chirurgie.

**Obs. 36.** — P... Joseph, 26 ans.

Ostéomyélite du fémur fistulisée après blessure de guerre. Traité à 2 reprises.

La première fois : 8 injections intra-fistuleuses de 20.000 unités chacune. Amélioration. Réduction marquée de l'écoulement purulent.

La suppuration reprend 3 mois plus tard.

On fait une nouvelle cure de Pénicilline en injectant 265.000 unités dans le trajet fistuleux et en injections autour de l'orifice jusqu'au contact de l'os.

A la sortie du malade, les fistules sont taries depuis 20 jours.

**Obs. 37.** — Marc... François, 35 ans.

Après ostéomyélite de l'humérus ayant nécessité la désarticulation de l'épaule, ostéomyélite du fémur gauche avec gros abcès et fièvre. Très mauvais état général. Evacuation du pus par ponction.

Reçoit 500.000 unités. Légère amélioration.

Le 5 juin, 2 mois après, reprise de l'ostéomyélite du fémur gauche avec état général très grave, température entre 38 et 39°. Reçoit 1.600.000 unités de Pénicilline et 40 gr. de Thiazomide associés au Lugol. Grande amélioration.

**Obs. 38.** — Sicc... Joseph, 64 ans.

A la suite d'une intervention pour ostéomyélite ancienne du fémur droit abcédée, état infectieux sévère avec fièvre élevée persistante et déchéance de l'état général. Phlébite surajoutée du membre inférieur. Hémoculture négative mais sulfamidothérapie active sans résultat.

Reçoit 30 gr. de Septoplix et du Lugol avec 1.477.500 unités de Pénicilline (dont 180.000 au niveau de la plaie opératoire). L'état général redevient bon, reprise des forces. Apyrexie rapide. Le foyer d'ostéite continue à suppurer.

Trois mois plus tard, reprise grave de l'infection. Tête fémorale nécrosée.

Reçoit un million d'unités par voie générale. Désarticulation de la hanche. Bon état général.

**Obs. 39.** — Bar...

Ostéomyélite ancienne du tibia gauche. Reçoit 500.000 unités. Amélioration avant l'intervention.

**Obs. 40.** — Roub. Mireille, 13 ans. Entrée le 28 juillet 1945.

Ostéomyélite chronique évoluant depuis 3 ans avec foyers multiples. Le plus important est actuellement celui du bras gauche. Température à 38°. Etat général peu atteint. Reçoit 962.500 unités. Légère amélioration.

**Obs. 41.** — Mant... Jeannine, 14 mois. Entrée le 11 août 1945. Ostéomyélite chronique de l'extrémité inférieure du radius gauche. Présence d'un séquestre à la radiographie.

A reçu 880.000 unités de Pénicilline (dont 130.000 localement). Aucune amélioration.

**Obs. 42.** — Li... Aimé, 46 ans. Entré le 22 août 1945. Ostéomyélite chronique diffuse des os crâniens avec fistulisation au niveau du pariétal droit. Processus chronique évoluant depuis plusieurs années.

Reçoit 1.310.000 unités de Pénicilline dont 260.000 dans la fistule. Sédation des phénomènes douloureux. Assèchement de la fistule.

***

42 malades atteints d'infections à staphylocoques ont été traités. Les résultats ont été dans l'ensemble très satisfaisants, si l'on excepte les ostéomyélites chroniques.

D'une manière générale, on est frappé par l'importance des doses employées ; ces doses se sont révélées indispensables pour obtenir une guérison solide.

Mais une remarque s'impose qui vaut pour toutes les manifestations staphylococciques : c'est la difficulté de juger de la solidité *définitive* de cette guérison.

1° — *Septicémies.*

Il s'agit de septicémies aiguës ou de poussées aiguës de septicémie chronique.

Ici plus qu'ailleurs il importe de ne pas cesser trop tôt le traitement.

On avait cru suffisante la dose de 400.000 unités pour la première malade traitée dans le service (obs. 1). Une rechute s'est produite aussitôt.

Plus intéressante encore est l'observation 4, où la rechute est apparue après 15 jours d'apyrexie : La première cure avait été pourtant de 1.200.000 unités, car instruits par le cas précédent, nous avions poursuivi le traitement malgré une apyrexie rapide après 12 heures d'administration de Pénicilline.

Faut-il voir là une preuve de l'effet seulement bactériostatique de la Pénicilline , Il est permis de le penser.

En tout cas, cet exemple suffit à bien montrer les réserves que l'on doit formuler sur la valeur de la guérison obtenue. L'épisode infectieux aigu, traité, guérit généralement bien ; ceci est incontestable. Mais l'on doit rester très prudent en ce

qui concerne l'avenir de tels malades et le développement possible chez eux de manifestations staphylococciques ultérieures.

2° — *Staphylococcies de la face et du cou.*

18 cas traités, 18 guérisons.

C'est ici, sans nul doute, le triomphe de la Pénicilline. De ces 18 malades tous n'étaient pas très graves, mais 4 au moins d'entre eux (obs. 8, 10, 13, 19) présentaient un état extrêmement inquiétant avec extension rapide et dramatique des phénomènes locaux, état septicémique, hyperthermie et même dans un cas, thrombo-phlébite des sinus.

Tous ont parfaitement guéri.

La technique suivie au début, comportait des injections péri-focales de Pénicilline associées, si l'état général l'indiquait, à des injections intra-musculaires.

L'injection péri-focale, malgré son intérêt (établissement d'un barrage autour du foyer d'infection), présente un certain nombre d'inconvénients qui nous l'ont fait abandonner : douleur à l'injection, distension des tissus qui ne paraît pas très souhaitable.

Il faut la conserver peut-être dans les cas bénins ou lorsque l'approvisionnement insuffisant interdit l'emploi de l'administration générale moins économique.

Ces injections intra-musculaires sont indispensables toutes les fois qu'existe un état infectieux marqué, et en pratique nous les faisons toujours : c'est la meilleure façon d'éviter la dissémination du germe, et malgré cela nous avons vu apparaître chez une de nos malades (obs. 19) des micro-abcès disséminés dans les 2 plages pulmonaires que la radiographie seule pouvait déceler.

Les doses employées sont variables : 2 à 300.000 unités sont suffisantes dans les cas au début, en l'absence de signes infectieux graves ; on pourra se contenter alors d'injections locales. Mais lorsque s'ajoutent des phénomènes locaux et des phénomènes généraux inquiétants, il faut conduire le traitement comme pour une septicémie et dépasser un million d'unités.

3° — *Méningite.*

Nous n'insistons pas sur l'unique observation que nous rapportons, où le traitement n'a même pas duré 24 heures.

4° — *Staphylococcies cutanées.*

Les résultats sont ici inconstants mais nous devons encore redire l'absence de certitude sur la solidité des résultats acquis.

5° — *Ostéomyélites.*

Il faut très nettement distinguer les ostéomyélites aiguës des ostéomyélites chroniques.

— Des premières, 7 ont été traitées. Un cas a été un échec complet (obs. 33) : Il s'agissait d'un nourrisson de 17 mois présentant un très mauvais état général et chez qui le traitement a été institué 15 jours après le début de la maladie.

Les 6 autres malades ont guéri.

4 d'entre eux ont guéri par la seule administration de Pénicilline intra-musculaire ; une pourtant a présenté après le traitement pénicillé une pleurésie purulente à staphylocoques (obs. 30) qui a disparu grâce à des injections intra-pleurales.

Notons que ces quatre enfants présentaient un état très grave, avec température élevée. La Pénicilline a remarquablement influencé les signes généraux ; par contre, les altérations osseuses, décelées radiologiquement, n'ont pas subi de grosses modifications.

Les deux derniers enfants (obs. 31, 32) ont présenté une suppuration collectée au niveau de laquelle on a injecté de la Pénicilline. Cette administration locale, associée au traitement général, doit toujours être pratiquée lorsqu'existe une collection purulente d'origine osseuse. Elle a amené la guérison dans ces deux cas.

Ainsi peut-on codifier le traitement des ostéomyélites aiguës de la manière suivante : immobilisation et traitement général par la Pénicilline, associés à des injections locales si se produit une collection purulente qui doit être évacuée chirurgicalement.

— 8 ostéomyélites chroniques ont été soumises au traitement pénicillé. Les résultats ont été très décevants. Il apparaît nettement que la Pénicilline n'agit pas sur ces infections torpides avec collection purulente ou séquestres osseux ; l'intervention chirurgicale est absolument indispensable. Elle doit être faite sous le couvert d'un traitement général qui

évite une dissémination grave du staphylocoque ; des injections locales de Pénicilline devront être faites au niveau du foyer au cours de l'intervention.

L'association d'un acte chirurgical nécessaire, d'un traitement pénicillé local et général, permettra sans doute d'obtenir de meilleurs résultats.

Notons qu'une poussée aiguë au cours d'une ostéomyélite chronique peut être jugulée par la Pénicilline administrée par voie générale (obs. 37).

## II. — INFECTIONS A STREPTOCOQUES

### A. — *Septicémies.*

**Obs. 43.** — Chil... Pauline, 32 ans. Entrée le 24 février 1945.

Etat infectieux grave consécutif à un avortement avec phlébite pelvienne et double phlébite des membres inférieurs, durant depuis 3 semaines. L'hémoculture montre la présence de streptocoques hémolytiques.

Reçoit 640.000 unités de Pénicilline et 44 grs de Dagénan. Chute rapide de la température, guérison en une semaine.

**Obs. 44.** — Mar... Eliane, 25 ans. Entrée le 8 mars 1945.

Etat infectieux grave avec phénomènes laryngés. Traitée pendant 8 jours par 29 grs de Thiazomide, sérum antidiphtérique et 6 transfusions de 50 cc. La température se maintient entre 40 et 41° avec tuphos intense. L'hémoculture révèle du streptocoque hémolytique et l'on apprend qu'un avortement est à l'origine de l'infection. Après 48 heures de traitement (400.000 unités), la température subit une dénivellation de 5 degrés. Guérison après 912.000 unités.

**Obs. 45.** — Ast... Anna, 51 ans. Entrée le 7 avril 1945.

Plaie suppurée de la cuisse droite avec septicémie à streptocoques, mise en évidence par 2 hémocultures, consécutive à un enclouage du col du fémur. Intolérance aux Sulfamides qui sont sans effet. Pénicilline commencée le 9 avril. Le 11 : ablation du clou fémoral, curetage de l'os et contre-incision postérieure. La température continue à osciller.

Une nouvelle hémoculture pratiquée le 19 reste stérile. Le traitement est cependant poursuivi. A partir du 28 avril, la température reste au-dessous de 38°. Le 2 Mai, la Pénicilline est interrompue. Le 3 et le 4, apyrexie. La malade sort très améliorée.

A reçu 2.875.000 unités.

**Obs. 46.** — Char..., 25 ans. Entrée le 7 mai 1945.

Septicémie à streptocoques consécutive à un adéno-phlegmon du cou incisé. Amélioration de l'état général vers le 4e jour du

traitement, puis aggravation avec signes bulbaires et méningés. La malade est ramenée chez elle dans un état très grave. Décès quelques heures après son départ. Elle a reçu 1.415.000 unités par voie générale, 20.000 unités par voie rachidienne et 50 grs de Thiazomide.

**Obs. 47.** — Bosch... Aline, 25 ans. Entrée le 6 juin 1945.

Septicémie à streptocoques post-partum. Guérison après 2 millions 300.000 unités de Pénicilline et 22 grs de Sulfamides (soluseptazine et thiazomide).

**Obs. 48.** — Verd... Marguerite, 25 ans. Entrée le 20 juillet 1945.

Etat septicémique avec hémoculture positive au streptocoque hémolytique. Température à 39°5 avec état comateux. A reçu 1.240.000 unités. Guérison.

**Obs. 49.** — Bré... Claudia, 49 ans. Entrée le 15 juillet 1945.

Etat septicémique très grave avec hémoculture positive au streptocoque, température à 40°, coma, signes méningés. Une collection suppurée superficielle de la main survenue après une piqûre septique semble être la porte d'entrée. Guérison après 2.127.000 unités de Pénicilline et 30 grs de Sulfamides (Soludagénan et Thiazomide).

**Obs. 50.** — Tis..., 20 ans.

Septicémie à streptocoques avec rupture d'un volumineux abcès tubaire droit. Péritonite gangréneuse. Etat général très grave.

Après l'intervention, la Pénicilline est continuée : 1.250.000 unités. Guérison.

B. — *Erysipèle.*

**Obs. 51.** — X..., 35 ans.

Erysipèle serpigineux avec état général grave durant depuis 12 jours. Guérison en 48 heures par 200.000 unités.

C. — *Phlegmon.*

**Obs. 52.** — Caly... Pierre, 31 ans.

Etat infectieux grave, avec phlegmon de la cuisse et réaction articulaire consécutifs à un coup de hache. Mauvais état général persistant et fièvre élevée, malgré l'incision du phlegmon (pus à streptocoques).

Guérison en 10 jours. A reçu 800.000 unités.

D. — *Endocardites.*

**Obs. 53.** — Ferr... Vincent, 25 ans. Entré le 6 juin 1945.

Endocardite évolutive. Fièvre irrégulière assez élevée. Albuminurie : 5 grs. Hémoculture stérile. Apyrexie après 2.800.000 uni-

tés. Reprise de la fièvre 6 jours après l'arrêt du traitement. On fait encore 800.000 unités de Pénicilline. La température redevient subnormale, l'albuminurie n'est plus que de 2 grs, l'état général s'est amélioré, mais le pouls est rapide, les signes cardiaques persistent et s'aggravent (apparition d'un souffle piaulant). Le malade sort.

**Obs. 54.** — Par... Eugénie, 41 ans. Entrée le 18 Mai 1945.

Endocardite à streptocoque.

Fièvre continue à 39-40° chez une cardiaque présentant un souffle rapeux au foyer mitral. Pouls rapide à 130. Pâleur, panaris d'Osler, dyspnée. Les premières injections de Pénicilline amènent l'apyrexie mais la malade évolue quand même et meurt en quelques semaines de cachexie et d'asystolie, malgré 4.800.000 unités.

**Obs. 55.** — C... Jéan, 12 ans 1/2.

A la suite d'une scarlatine légère fin juillet, apparition à la mi-septembre d'un état infectieux avec néphrite et endocardite. Une hémoculture révèle la présence de streptocoques hémolytiques dans le sang. Azotémie : 1,20 g. 0/00. Traitement pénicillé aussitôt entrepris : reçoit 340.000 unités intra-musculaires les deux premiers jours, puis 200.000 par jour. Pendant 5 jours, installation d'une perfusion avec 200 à 250.000 unités par jour.

Reçoit 4.337.000 unités en 21 jours. Décédé au cours d'une crise d'œdème aigu du poumon.

E. — *Septicémie veineuse sub-aiguë.*

**Obs. 56.** — Pet... François, 46 ans. Entré le 1er août 1945.

Septicémie veineuse subaiguë serpigineuse d'origine streptococcique probable. Evolution depuis 4 mois avec régression par le traitement sulfamidé, puis reprise. Température élevée, irrégulière. Cordons veineux superficiels, indurés et douloureux avec œdème du membre inférieur droit.

Reçoit 1.700.000 unités et 60 grs de Thiazomide. Grosse amélioration qui se poursuit après la fin du traitement.

F. — *Scarlatines compliquées.*

**Obs. 57.** — F... Claudine, 9 ans.

Scarlatine compliquée durant depuis 24 jours.

Température à 39°. Otite bilatérale paracentésée : écoulement purulent. Râles diffus de bronchite. Rhinopharynx très encombré de muco-pus. Oligurie.

Reçoit 200.000 unités de Pénicilline.

La température revient à la normale à partir du 4e jour. Les signes disparaissent, sauf un léger écoulement de l'oreille droite.

**Obs. 58.** — D... Jean-Claude.

Apparition, au cours d'une scarlatine, d'une angine maligne à fausses-membranes avec tuméfation des amygdales et cou pro-consulaire. Etat général très grave ; hyperthermie, respiration très difficile.

Aucune action du sérum antidiphtérique et des Sulfamides. Le traitement pénicillé amène une détente dès les premières heures. Reçoit 600.000 unités. Guérison.

*
* *

1° — *Septicémies.*

8 ont été traitées. 6 ont guéri. Il y a eu une amélioration et un décès.

Les résultats sont bons. Les doses doivent être importantes ; deux de nos malades seulement ont reçu moins de un million d'unités et trois en ont eu plus de 2 millions.

2° — Nous n'insisterons pas sur les observations d'*érysipèle*, de *phlegmon* et de *septicémie veineuse subaiguë* que nous rapportons plus haut.

Soulignons les excellents résultats obtenus dans deux cas de *scarlatine avec complications graves.*

Enfin trois malades atteints *d'endocardites* ont été traités sans succès : deux sont morts, le troisième légèrement amélioré est actuellement hospitalisé de nouveau.

Nous ne nous permettons pas de conclure de l'inefficacité de la Pénicilline dans les endocardites sur une expérience aussi réduite, surtout si nous tenons compte de l'opinion des auteurs américains qui jugent nécessaire l'emploi de plusieurs dizaines de millions d'unités, alors que nous n'avons pas dépassé la dose de 4.800.000 unités.

*
* *

En résumé, on peut estimer très satisfaisante l'action de la Pénicilline dans les affections à streptocoques.

En ce qui concerne les endocardites, on doit attendre, pour conclure, de connaître les résultats obtenus à Paris par M. le Pr. Donzelot.

## III. — INFECTIONS A PNEUMOCOQUES

### A. — *Septicémies.*

**Obs. 59.** — Av... Yves, 14 ans.

Septicémie à pneumocoques, consécutive à une otite, accompagnée de réaction méningée (liquide stérile).

A l'entrée, état très grave ; température à 40°3. Le lendemain température à 39, mais hémorragies très importantes.

Les jours suivants, la température baisse au-dessous de 38°, amélioration très rapide de l'état général. Guérison. A reçu 1.697.500 unités par voie générale et 40.000 unités par voie rachidienne, soit au total 1.737.500 unités associées à 54 gr. de sulfamides.

Ce petit malade atteint de maladie de Roger, est mort quelques mois plus tard de rhumatisme cardiaque évolutif.

### B. — *Pneumopathies aiguës.*

a) de l'adulte.

**Obs. 60.** — Anduj... Sauveur, 27 ans.

Pneumonie massive chez un mitral asystolique arrivé mourant dans le service. Sulfamidothérapie isolée inactive.

Reçoit 600.000 unités intra-musculaires. Amélioration immédiate de l'état général, réduction très notable du foyer pneumonique. Apyrexie.

Rentré à l'hôpital 3 semaines plus tard en pleine crise d'asystolie. Décès.

**Obs. 61.** — V..., 32 ans.

Pneumonie double très grave. Guérison rapide après 512.600 unités de Pénicilline.

**Obs. 62.** — Manz... Jeanne, 38 ans.

Pleuro-pneumonie droite. Rétrécissement mitral ancien. 1 million 850.000 unités et 35 gr. de sulfamides. Amélioration.

**Obs. 63.** — Meyss... Paul, 42 ans. Entré le 16 août 1945.

Pneumonie de la base gauche avec température à 40°, durant depuis 15 jours, compliquée depuis 2 jours d'infarctus de la base droite.

Tuphos, dyspnée intense, cyanose, violent point de côté thoracique.

Guérison malgré l'apparition d'une phlébite au cours de la convalescence.

**Obs. 64.** — Gazz... François, 39 ans. Entré le 16 juillet 1945.

Episode pulmonaire aigu survenant chez un bacillaire bilatéral ancien. Température à 40°. Dyspnée intense.

Pénicilline : 800.000 unités.

Chute de la température en lysis. Stabilisation autour de 37°5. Grosse amélioration de l'état général.

Guérison de l'état infectieux aigu surajouté à la bacillose.

**Obs. 65.** — Roq... Pierre, 44 ans. Entré le 24 août 1945.

Pneumonie de la base gauche avec syndrome méningé (liquide clair). Adynamie, délire, température à 40°.

Pénicilline : 1.100.000 unités. Thiazomide : 28 gr. Guérison en 10 jours.

**Obs. 66.** — Jacq... Célestine, 49 ans.

Pneumonie de la base gauche et lobite droite survenant au décours d'une septicémie d'allure typhique. Adynamie extrême. Température à 40° depuis 6 jours. Tachypnée. Très mauvais état général.

Reçoit 1.300.000 unités de Pénicilline. Guérison.

**Obs. 67.** — Ogg... Carmelina, 45 ans.

Pneumonie double avec très mauvais état général, température à 40°, coma, cyanose intense, anurie. Apyrexie dès le 4e jour du traitement.

Reçoit : 1.250.000 unités de Pénicilline et 24 grs de Fontamide. Guérison.

**Obs. 68.** — Gouss... Lazarin, 54 ans.

Pneumonie du sommet droit avec état infectieux grave. Température à 40°. Très mauvais état général. Echec de la sulfamidothérapie.

Reçoit 800.000 unités de Pénicilline. Décès.

**Obs. 69.** — Say..., 33 ans.

Broncho-pneumonie à foyers disséminés avec crise d'œdème aigu du poumon. Avait déjà reçu à l'entrée 40 grs de Soludagénan. Persistance d'une température à 38° avec tachypnée, cyanose et assourdissement des bruits du cœur.

400.000 unités de Pénicilline amènent une guérison complète sans séquelles.

**Obs. 70.** — X...

Malade trépané. Broncho-pneumonie extensive. Mort en 48 h. malgré 200.000 unités.

b) de l'enfant

**Obs. 71.** — Gal... Claude, 13 mois. Entré le 13 février 1945.

Broncho-pneumonie très grave. Amené au 15e jour de son évolution. Guérison en 3 jours.

A reçu 362.000 unités.

**Obs. 72.** — Sylv... Jeannine, 5 ans, Entrée le 21 mars 1945.

Broncho-pneumonie grave en cours de coqueluche avec dyspnée et cyanose marquées au 2e jour de la maladie.

A eu 450.000 unités. Amélioration très rapide, puis guérison en une semaine.

**Obs. 73.** — Girent... Jean, 3 ans. Entré le 18 Mars 1945.

Broncho-pneumonie grave après coqueluche.

A reçu 460.000 unités. Amélioration rapide. Guérison au 8e jour.

**Obs. 74.** — Per... René, 10 mois. Entré le 26 février 1945.

Broncho-pneumonie très grave. A reçu 100.000 unités de Pénicilline. Décédé 24 heures après son admission.

**Obs. 75.** — Am.., 5 mois.

Broncho-pneumonie très grave. Décès en 24 heures. A eu 140.000 unités de Pénicilline.

**Obs. 76.** — Anal..., 4 ans.

Broncho-pneumonie après coqueluche extrêmement grave. Décès 36 heures après l'admission. A reçu 152.000 unités.

**Obs. 77.** — All... Françoise, 3 ans. Entrée le 27 mai 1945.

Broncho-pneumonie consécutive à scarlatine et diphtérie. Amélioration rapide à la suite d'un traitement par 400.000 unités de Pénicilline. La température est redevenue normale en 36 heures. Après 5 jours d'apyrexie, élévation brusque de la température. Syndrome malin : angoisse, dyspnée, cyanose. Mort en quelques heures, malgré la reprise immédiate du traitement.

**Obs. 78.** — Esp... Francis, 4 ans 1/2. Entré le 1er juin 1945.

Broncho-pneumonie après coqueluche. Tirage. Dyspnée intense. Hyperthermie à 39°9. Etat extrêmement grave depuis une semaine. Apyrexie en 18 heures et amélioration spectaculaire de l'état général après l'administration de 80.000 unités de Pénicilline. Guérison après un million d'unités associées à 24 grs de Thiazomide.

**Obs. 79.** — Siph... Simone, 2 ans. Entrée le 8 juin 1945.

Broncho-pneumonie avec fièvre à grandes oscillations durant depuis une quinzaine de jours. Brusque chute thermique 24 heures après le début du traitement pénicillé. Le foyer pulmonaire traîne assez longtemps.

Cure totale de 1.100.000 unités de Pénicilline et 22 grs. de Thiazomide. Guérison complète.

**Obs. 80.** — Bir... Raymond, 15 mois. Entre le 31 juillet 1945.

Broncho-pneumonie avec syndrome méningé et état général très grave, survenue après une coqueluche.

Décès 6 heures après l'arrivée dans le service.

A reçu 85.000 unités de Pénicilline dont 20.000 intra-rachidiennes.

**Obs. 81.** — Guill...

Broncho-pneumonie post-coquelucheuse. Etat général très grave. Malade intransportable (habitant Ollioules). 100.000 unités. Décès.

C. — *Méningites.*

**Obs. 82.** — A... 50 ans, Entrée le 7 février 1945.

Amenée au 3e jour de sa maladie. Etat très grave. Décès 3 heures après l'admission. N'a reçu que 32.500 unités dont 20.000 intra-rachidiennes.

**Obs. 83.** — Leg... Alain, 3 ans 1/2. Entré le 16 février 1945.

Méningite à pneumocoques ayant débuté 4 jours avant l'hospitalisation. A reçu depuis le début de la maladie 12 grs de Sulfamides.

A l'entrée (16-2) : état extrêmement grave : coma, cyanose, agitation, rythme respiratoire irrégulier, température à 40°. Bouche sèche, lèvres fuligineuses. Herpès.

Syndrome méningé peu marqué. La ponction lombaire ramène un liquide clair (40 éléments à prédominance de polynucléaires, 0 gr. 40 d'albumine, pas de germes).

La Pénicilline est administrée aussitôt par voie générale (12.500 unités intra-musculaires toutes les 3 heures) associée à la Thiazomide.

Le lendemain matin (17-2), la température a un peu baissé (38°9) mais l'état général reste aussi grave. Liquide céphalo-rachidien légèrement trouble : injection dans le canal rachidien de 10.000 unités de Pénicilline ; la dose par voie générale est doublée (200.000 unités par 24 heures).

Le 18, amélioration sensible de l'état général.

Le 19, l'état général est meilleur ; température à 37°5, malade sorti du coma.

Dose de Pénicilline diminuée (100.000 par 24 heures).

Le 22, clocher de fièvre à 38°8 sans aucune aggravation clinique.

Le 25 : état général excellent. Arrêt de la Pénicilline. Sort guéri le 28 février après avoir reçu 1.060.000 unités de Pénicilline (dont 10.000 intra-rachidiennes) et 34 grs de Thiazomide.

**Obs. 84.** — Aud... René, 38 ans. Entré le 6 Mars 1945.

Méningite à pneumocoques après otite et mastoïdite opérées. A reçu chez lui dans la première semaine de sa maladie, un million et demi d'unités de Pénicilline sans résultats, puis du 8e au 10e jour de sa maladie 36 grs de Dagénan. A son entrée, malade subcomateux et délirant.

36 heures après le début du traitement amélioration nette ; le malade est parfaitement conscient. Il reçoit pendant les 48 pre-

mières heures, 2 injections quotidiennes intra-rachidiennes de 25.000 unités de Pénicilline. A partir du 3e jour, une seule injection quotidienne. Le traitement général est poursuivi simultanément (100.000 unités par voie intra-musculaire par 24 heures).

Sort guéri 13 jours après son hospitalisation.

A reçu au total un million d'unités (dont 165.000 intra-rachidiennes) et 50 grs de Dagénan.

**Obs. 85.** — Mon... Francis, 13 mois. Entré le 20 Mars 1945.

Début de la maladie le 10 février. De cette date jusqu'au 15, vomissements sans diarrhée ni fièvre. Du 15 au 28, température à 39-40° sans autre signe.

Le 28, raideur de la nuque, convulsions. On fait une ponction lombaire qui ramène un liquide trouble. Du 1er au 12 mars, traitement sulfamidé, au cours duquel l'état présente une série d'améliorations et de rechutes, avec constitution le 5 d'une hémiplégie droite.

Le 12 mars entre à l'hôpital Pasteur à Nice (service du Dr Cossa). On pratique une ponction lombaire et une ponction ventriculaire qui montrent l'absence de blocage. Les divers examens du liquide céphalo-rachidien n'ont jamais révélé de germes.

L'enfant est alors envoyé à Marseille, le 20 Mars, pour méningite cérébro-spinale traînante.

A l'entrée, l'examen montre un enfant ayant un assez bon aspect général malgré une température à 39°4. Léger syndrome méningé, hémiplégie droite. Examen des yeux et des oreilles : négatif. L'examen du liquide céphalo-rachidien montre la présence de nombreux pneumocoques. Le traitement par la Pénicilline est alors institué.

On fait au total 1.300.000 unités (dont 120.000 intra-rachidiennes à 11 reprises) associées à 35 grs de Thiazomide. Malgré cela, l'affection évolue comme précédemment avec alternative d'amélioration et d'aggravation. Les germes qui avaient disparu pendant 15 jours reparaissent. L'enfant est ramené par sa famille après 3 semaines d'hospitalisation, dans un état plutôt aggravé.

**Obs. 86.** — F..., 53 ans.

Méningite à pneumocoques. Restée sans traitement pendant les 24 heures qui ont précédé son entrée. Décédée 16 heures après l'hospitalisation après avoir reçu 120.000 unités par voie générale et 40.000 unités intra-rachidiennes.

**Obs. 87.** — Kun... Louis, 59 ans. Entré le 17 Mai 1945.

Méningite à pneumocoques ayant débuté le 14 Mai à la suite d'une mastoïdite opérée le 25 Avril.

Guérison après 1.722.000 unités par voie générale, 60.000 unités intra-rachidiennes et 76 grs de Dagénan.

A signaler l'apparition d'une rétention vésicale passagère, 3 jours après l'arrêt des injections intra-rachidiennes.

**Obs. 88.** — Mand... Eugène, 46 ans. Entré le 7 juin 1945.

Dans le mois précédent son hospitalisation le malade a eu deux pneumonies successives guéries en ville par la Sulfamidothérapie (10 grs pour chaque atteinte).

Au décours de la 2e pneumonie et en pleine apyrexie, ascension thermique rapide, délire, pouls rapide, raideur de la nuque ; en 48 heures : coma.

A l'entrée, l'examen du liquide céphalo-rachidien montre la présence de pneumocoques.

Apyrexie et retour à la normale progressivement obtenues sous l'influence du traitement par la Pénicilline : 2.165.000 unités intra-musculaires et 135.000 unités intra-rachidiennes associées à 38 gr. de Dagénan.

A noter ici encore une rétention vésicale complète avec fièvre, apparue pendant la convalescence, 48 heures après l'arrêt des injections intra-rachidiennes. A cédé rapidement par la mise en place d'une sonde à demeure et les soins vésicaux. Guérison complète en 16 jours.

**Obs. 89.** — Bonj.... Gustave, 49 ans. Entré le 27 juillet 1945.

Méningite à pneumocoques secondaire à une mastoïdite opérée avec gros délabrement.

Température à 39°8. Coma.

Amélioration progressive. Dès le 4e jour, le malade reconnaît son entourage, s'alimente. La température s'est abaissée. Le liquide céphalo-rachidien s'est éclairci. Guérison en 2 semaines. A présenté un peu de dyspnée pendant 24 heures au 5e jour du traitement.

A reçu en tout un million et demi d'unités de Pénicilline (1.280.000 intra-musculaires, 160.000 intra-rachidiennes et 60.000 au niveau de la plaie opératoire) associées à 40 grs de Thiazomide.

D. — *Péricardite et Méningite.*

**Obs. 90.** — Mugn... Michel, 6 mois. Entré le 19 Mars 1945.

Hospitalisé dans le service de M. le Pr. Giraud pour fièvre élevée (39°) et dyspnée intense. Dans les jours précédents, l'enfant avait présenté une congestion pulmonaire. L'examen radioscopique montre une image cardiaque très augmentée de volume. La ponction du péricarde ramène du pus, sans germes ni à l'examen direct ni après culture.

Du 19 au 23 Mars : 4 transfusions sanguines.

Du 24 Mars au 3 Avril : traitement par la Pénicilline.

Reçoit 50.000 unités dans le péricarde en 4 injections, les 25, 26, 27, 30 mars, et par voie générale 950.000 unités.

Le 3 avril : une ponction du péricarde ne ramène plus de liquide. Excellent état général. La radioscopie montre une ombre cardiaque normale ; poumons également normaux. Sort de l'hôpital.

Le 26 avril 1945, est admis de nouveau à la Clinique Médicale Infantile pour fièvre persistante depuis 3 jours, avec tension de la fontanelle.

L'examen radioscopique du thorax ne montre rien d'anormal. La ponction lombaire ramène un liquide trouble, jaune, verdâtre, où le laboratoire révèle la présence de pneumocoques.

Traitement : Sulfadiazine. Pénicilline : 20.000 unités intra-rachidiennes et 25.000 unités intra-musculaires toutes les 4 heures.

Décès au bout de 24 heures.

***

10 malades ont présenté une infection grave à pneumocoques, confirmée bactériologiquement. 6 ont guéri. 3 sont morts. 1 a quitté l'hôpital dans un état aggravé.

1° — *Septicémie.*

Le résultat du seul cas traité a été très satisfaisant. Mais le petit malade est mort quelques mois plus tard d'insuffisance cardiaque : dès les premiers mois de son existence on avait découvert chez lui une maladie de Roger. Au mois d'août 1945, apparaît un rhumatisme cardiaque évolutif aboutissant à la mort.

Nous ignorons quelle incidence a pu avoir sur le déclenchement de cette endocardite l'infection pneumococcique antérieure.

2° — *Méningites.*

Nous avons traité en 8 mois, 9 méningites à pneumocoques, avec 5 guérisons.

Des 3 décès, un seul nous retiendra en raison de l'évolution particulièrement instructive de l'affection (obs. 90).

Il s'agissait d'un enfant de 6 mois, atteint de péricardite purulente après une pneumopathie aiguë. On obtint une guérison complète de la péricardite après administration de un million d'unités, dont 50.000 intra-péricardiques.

L'enfant était apparemment parfaitement guéri, lorsqu'est apparu brusquement un syndrome méningé : le laboratoire permet d'isoler des pneumocoques dans le liquide céphalo-rachidien. L'évolution se fait rapidement vers la mort; la Pénicilline n'a été administrée que pendant 24 heures, et avec un certain délai après le début de la maladie.

Nous pensons qu'il faut retenir soigneusement cette observation qui montre une fois de plus que la Pénicilline n'assure pas de façon définitive la stérilisation de l'organisme ; et pourtant, eu égard à son âge, ce nourrisson avait reçu une dose très importante de médicament.

Les deux autres malades décédées (obs. 82 et 86) ont été traitées trop peu de temps (3 heures et 16 heures) pour que l'on puisse en retirer un enseignement intéressant.

A propos des 6 autres cas, nous tenons à faire quelques remarques :

— chez 3 d'entre eux (obs. 83, 84, 87) nous n'avons jamais retrouvé, après leur hospitalisation, le germe qu'avaient montré des examens pratiqués en ville.

Cependant ces 3 malades présentaient un état infectieux grave.

Chez tous le succès de la Pénicilline a été éclatant.

— Le petit malade qui fait l'objet de l'observation 85 n'a pas présenté de réponse favorable au traitement. Il s'agissait pourtant d'un cas typique de méningite à pneumocoques avec évolution lente entrecoupée d'aggravations et de rémissions passagères. Ce cas peut être considéré comme un échec complet puisque malgré l'administration de 1.300.000 unités le liquide céphalo-rachidien contenait encore des pneumocoques.

— En définitive, 5 méningites à pneumocoques sur 9 ont été guéries.

C'est un bon résultat si l'on considère la gravité habituelle de l'affection (moindre peut-être dans les méningites d'origine otitique) et la résistance de tous les cas traités à la Sulfamidothérapie.

— Notons en terminant, que deux de nos malades, âgés respectivement de 59 et 46 ans (obs. 87, 88) ont présenté, 2 à 3 jours après l'arrêt des injections intra-rachidiennes de Pénicilline, une rétention vésicale passagère, qui a cédé à la mise en place d'une sonde à demeure pendant 48 heures.

Cet incident a déjà été signalé par Lewis K. Sweet et ses collaborateurs (J.A. M.A. 3/2/45).

3° — *Péricardite.*

Nous avons déjà indiqué la fin de ce malade (obs. 90). Rappelons que la guérison de la péricardite n'a pu être obtenue qu'en associant le traitement général et les injections intra-péricardiques.

4° — *Pneumopathies aiguës.*

Nous rangeons sous ce titre un certain nombre d'affections assez différentes et dont l'étiologie n'a jamais été vérifiée bactériologiquement.

Nous avons jugé légitime cependant de rassembler ces observations.

— 11 adultes ont été traités : 9 ont guéri avec des doses variant de 400.000 à 1.387.000 unités.

Notons que des deux malades décédés, l'un venait d'être trépané.

Dans l'ensemble, les résultats sont satisfaisants. L'emploi de la Pénicilline est à retenir dans les pneumopathies sulfamido-résistantes, dans les pneumonies doubles et en présence de signes infectieux intenses.

— Chez les enfants, 11 broncho-pneumonies ont été traitées. Il est difficile de conclure devant une expérience aussi limitée, surtout lorsqu'il s'agit de cas bien dissemblables.

5 de ces 11 enfants ont été guéris. Cette proportion de guérison est identique à celle obtenue par les autres thérapeutiques. Chez l'un d'entre eux (obs. 78) l'amélioration a été sensationnelle dès les premières heures du traitement.

Il résulte des observations où l'évolution s'est faite vers la guérison, que l'influence de la Pénicilline se manifeste surtout à l'égard des signes généraux et fonctionnels ; les signes physiques et radiologiques régressent beaucoup plus lentement.

Devant un si petit nombre de cas, nous hésitons à conclure : cependant nous pensons que la Pénicilline a parfois une action indéniable ; et nous souhaitons la voir employer sur une plus large échelle pour mieux juger de ses effets.

*En résumé :* 10 affections à pneumocoques ont été traitées, 6 ont guéri.

Sur 22 pneumopathies, 14 guérisons ont été obtenues.

## IV. — INFECTIONS A MENINGOCOQUES

**Obs. 91.** — T..., 35 ans.

Méningite cérébro-spinale sulfamido et séro-résistante. Début par phénomènes oculaires (hypopyon et uvéite). Aggravation malgré 36 grs de Sulfamides et 200 cm³ de sérum antiméningococcique.

Reçoit 150.000 unités de Pénicilline dont 10.000 intra-rachidiennes. Décès après 36 heures.

**Obs. 92.** — Ezg..., 45 ans. Entrée le 24 Mars 1945.

Méningite cérébro-spinale ayant débuté 3 jours avant son admission. Liquide céphalo-rachidien hémorragique (avec hyperalbuminose considérable : 10 à 12 grs).

Traitement initial : sérum antiméningococcique (100 cc.) et Soludagénan (1 toutes les 3 heures). Le 29-3, malade toujours comateuse et agitée. On commence la Pénicilline (20.000 unités toutes les 3 heures). Amélioration rapide pendant 48 heures. Puis aggravation et décès le 2-4-45. A reçu 650.000 unités (dont 80.000 I-R) et 66 gr. de Dagénan.

**Obs. 93.** — F..., 12 ans.

Méningite cérébro-spinale à début brusque avec coma et agitation. Hospitalisée 24 heures après le début. A midi, on commence le traitement sulfamidé (6 grs de Soludagénan par 24 heures). A 20 heures, devant l'aggravation de l'état, on commence l'administration de la Pénicilline. Décès le surlendemain matin.

A reçu au total 200.000 unités de Pénicilline dont 50.000 intra-rachidiennes.

**Obs. 94.** — Pis... Léon, 40 ans.

Purpura fulminans avec syndrome méningé, chez un déporté rapatrié.

Décédé en 3 heures. A reçu 40.000 unités par voie générale et 15.000 unités intra-rachidiennes.

**Obs. 95.** — M..., 8 mois.

Méningite cérébro-spinale grave ayant débuté 48 heures avant l'admission.

Syndrome méningé et coma. A la ponction lombaire, liquide purée de pois.

A reçu 100.000 unités par voie générale et 10.000 unités intra-rachidiennes. Liquide presque clair le 2e jour, mais hyperthermie et coma persistants. Décès.

**Obs. 96.** — Lucienne, 3 ans 1/2. Entrée le 23 juillet 1945.

Méningite cérébro-spinale avec crises convulsives et ictère. Température à 40°8 à l'entrée. Début 36 heures avant l'hospitalisation. Reçoit 450.000 unités de Pénicilline, dont 50.000 intra-rachidiennes et 11 gr. de Thiazomide. Décès après 4 jours de traitement.

**Obs. 97.** — Garc... Gisèle, 24 ans. Entrée le 22 août 1945.

Méningite cérébro-spinale sulfamido et séro-résistante, survenue à la suite d'une intervention sur l'hypophyse le 13 juillet 1945 (une opération antérieure, il y a 3 ans, avait provoqué la perte de la vue à gauche). Très mauvais état général.

Reçoit 1.180.000 unités de Pénicilline dont 100.000 intra-rachidiennes.

Amélioration puis hyperthermie brusque et décès au 7e jour.

B. — *Méningococcémie traînante.*

**Obs. 98.** — Sy... Yvonne, 48 ans. Entrée le 12 février 1945.

Etat septicémique avec arthrite du genou durant depuis 45 jours survenu à la suite d'une méningite cérébro-spinale à méningocoques B. Les Sulfamides administrés lors de l'épisode méningé ont stérilisé le liquide céphalo-rachidien mais jamais la température n'est revenue à la normale.

Traitement général et local : au total 1.140.000 unités de Pénicilline. Guérison de l'arthropathie. Amélioration sensible de l'état général, mais persistance d'escarres sacrées importantes. Sort après 25 jours. Ultérieurement guérison complète.

***

La régularité des mauvais résultats obtenus dans les méningites cérébro-spinales est frappante.

7 ont été traitées, toutes sont mortes.

Nous pensions trouver avec la Pénicilline une arme capable de frapper avec succès là où les Sulfamides avaient fait faillite.

Force nous est de reconnaître que cet espoir était injustifié.

Naturellement, aucun des cas que nous avons traités n'a reçu de Pénicilline dès le début de la maladie et seules les méningites sulfamido-résistantes ont été soumises au traitement pénicillé.

Les résultats auraient été peut-être meilleurs si la Pénicilline avait été administrée d'emblée ; cependant nous avons relaté dans la première partie de ce travail les expériences de Cooke qui a mis en évidence des races pénicillo-résistantes de méningocoques et un article du « New England Journal of Medicine » qui considère les Sulfamides comme plus efficaces que la Pénicilline dans les méningites cérébro-spinales.

Nous reconnaissons évidemment que certains malades ont été traités peu de temps (obs. 91, 94, 95), que chez une

autre (obs. 97) la méningite compliquait une intervention cranienne, pourtant l'ensemble de ces 7 cas évoluant tous vers une issue fatale ne manque pas d'être impressionnant et nous pensons qu'il fallait le souligner.

## V. — INFECTIONS A GONOCOQUES

Signalons que, conformément aux instructions ministérielles, nous n'avons pas traité de blennorragies, mais seulement des complications particulièrement graves de la gonococcie.

### A. — *Ophtalmies purulentes.*

**Obs. 99.** — X..., 15 jours (malade traité par M. le Dr Jean Sedan à la Clinique Obstétricale).

Ophtalmie purulente sulfamido-résistante après 17 jours de traitement ; menace de cécité à brève échéance. 300.000 unités par voie intra-musculaire. Guérison complète en 48 heures.

**Obs. 100.** — Car... Josseline, 40 jours (Clinique Obstétricale).

Ophtalmie purulente gonococcique sulfamido-résistante avec ulcération de la cornée.

Guérison après 300.000 unités.

**Obs. 101.** — Cl... Colette, 2 ans 1/2.

Ophtalmie purulente gonococcique. A reçu 237.500 unités et 10 gr. de Thiazomide. Guérison.

**Obs. 102.** — Baf... Odette, 23 ans. Entrée le 14 août 1945.

Ophtalmie purulente gonococcique compliquant une gonococcie génitale.

Reçoit 437.500 unités de Pénicilline, dont 75.000 en instillations oculaires, et 44 grs de Thiazomide. Guérison.

### B. — *Arthrites.*

**Obs. 103.** — Les... Rosa, 33 ans. Entrée le 21 Mars 1945.

Etat infectieux grave avec polyarthropathies aiguës se localisant rapidement au poignet et au genou droits. Volumineux épanchement puriforme du genou montrant du gonocoque à la culture.

Sulfamido-résistance. Reçoit 600.000 unités intra-musculaires. Amélioration rapide. Ultérieurement guérison complète et récupération de la fonction du genou.

**Obs. 104.** — Pon... Apollonie, 21 ans. Entrée le 19 juillet 1945.

Rhumatisme gonococcique avec localisation maxima sur le genou gauche. Immobilisation.

Reçoit 1.200.000 unités par voie générale et 36 grs de Thiazomide. Grosse amélioration.

**Obs. 105.** — Pa... Josette, 29 ans. Entrée le 13 août 1945.

Arthrite gonococcique de la hanche droite avec perte complète du fonctionnement articulaire.

Reçoit 1.992.500 unités de Pénicilline par voie générale et 60 gr. de Thiazomide.

Rapide sédation des phénomènes douloureux. Récupération progressive de la fonction articulaire.

**Obs. 106.** — La...., 35 ans.

Rhumatisme gonococcique. Apparition d'une arthrite du coude gauche 16 jours après la gonococcie génitale. La sulfomidothérapie ne donne aucun résultat. Guérison avec reprise de la fonction articulaire après 600.000 unités de Pénicilline.

*
* *

— Notons l'influence particulièrement heureuse du traitement sur les ophtalmies purulentes gonococciques sulfamido-résistantes : 4 guérisons sur 4 cas traités. 2 à 300.000 unités intra-musculaires sont suffisantes pour obtenir ces résultats.

— 4 rhumatismes gonococciques ont été traités avec le même succès, pour des doses variant de 600.000 à 1.992.500 unités. La Pénicilline a été administrée seulement par voie intra-musculaire, sans ponction articulaire.

## VI. — SUPPURATIONS PLEURO-PULMONAIRES

### A. — *Suppurations pulmonaires.*

**Obs. 107.** — And... Bienvenu, 49 ans. Entré le 10 février 1945.

Abcès gangréneux du poumon gauche. Etat général très inquiétant, température à 39°. Expectoration abondante et fétide.

Reçoit en 48 heures, 240.000 unités par voie intra-veineuse (15.000 toutes les 3 heures). Amélioration rapide : l'expectoration est beaucoup moins fétide, l'état général est bien meilleur, la fièvre diminue. Le traitement est alors poursuivi par voie intra-musculaire (100.000 unités par jour) associé à 30 grs de Thiazomide et 240 cc. de sérum antigangréneux.

Au total on administre un million d'unités de Pénicilline. L'amélioration ne se maintient pas. L'état général décline à nouveau, l'expectoration augmente.

Le malade sort après 3 semaines d'hospitalisation et meurt quelques jours plus tard.

**Obs. 108.** — Mour..., Emile, 49 ans.

Suppuration pulmonaire ; malade mourant, demi-comateux et cachectique. Reçoit 250.000 unités par voie intra-musculaire. Décès 36 heures après l'admission.

**Obs. 109.** — H..., 37 ans.

Abcès du cerveau consécutif à une **bronchectasie abcédée.** Traité en neuro-chirurgie.

A reçu 800.000 unités avant et après l'opération de son abcès cérébral. Décès.

**Obs. 110.** — M... Emile, 68 ans.

Abcès enkysté pleuro-pulmonaire ponctionné, drainé, puis opéré.

Reçoit 2.864.000 unités dont 460.000 localement.

Après l'intervention a fait une atélectasie brutale de tout le poumon gauche.

La bronchoscopie n'a pas révélé de bourgeons néoplasiques, mais les signes généraux et locaux font présumer de l'existence d'un néoplasme pulmonaire.

***

Les premiers résultats ainsi obtenus par la Pénicilline administrée aussi bien par voie intra-veineuse que par voie intra-musculaire, n'étaient guère encourageants.

Dès que les premiers échecs de la Pénicilline employée par voie générale eurent été constatés dans le traitement des suppurations pulmonaires, M. le Professeur Mattei et ses élèves Henri Métras et André Barbe mirent au point une technique d'instillation intra-bronchique de Pénicilline.

Leur technique et leurs résultats ont été publiés à la Société de Médecine de Marseille, le 24 octobre 1945.

Nous les indiquerons ici brièvement, car ils feront prochainement l'objet de la thèse de notre camarade André Barbe.

*La technique :*

Elle consiste en instillations de la Pénicilline au niveau du lobe atteint, à l'aide d'une sonde introduite sous contrôle radioscopique après anesthésie locale des voies respiratoires supérieures.

Après broncho-aspiration, on procède à l'instillation de 50.000 unités de Pénicilline diluées au moment de l'emploi dans 20 $cm^3$ de sérum non glacé.

Les instillations sont répétées tous les 2 jours, par séries de 4, sauf dans les cas graves où elles ne seront interrompues qu'après la guérison.

*Incidents :*

— Réaction thermique nette avec frissons, le soir des premières instillations.

— Hémoptysies, rarement abondantes, mais qui, dans ce cas doivent faire suspendre les instillations.

*Résultats :*

A ce traitement local, doit s'adjoindre le plus souvent un traitement général selon les méthodes habituelles. Celui-ci n'est pas négligeable et permet d'améliorer l'état de certains malades dont la gravité ne permet pas d'emblée les instillations.

15 malades ont été ainsi traités (3 sont encore en cours de traitement).

Les résultats sont rapportés par leurs auteurs en 4 groupes

1° - Guérison clinique et radiologique : 7.

2° - Guérison clinique avec nettoyage radiologique incomplet : 4.

3° - Echecs. Suppuration pulmonaire avec néoplasme : 1

4° - Malades en cours de traitement, en voie d'amélioration : 3.

Est-il besoin d'attirer longuement l'attention sur l'intérêt de ces résultats, leur régularité et leur rapidité.

Sur les 12 malades complètement traités tous ont guéri sauf un atteint de néoplasme pulmonaire.

Remarquons en terminant, que l'on a utilisé à Bordeaux les injections intra-parenchymateuses de Pénicilline, par ponction sous écran (thèse de J. Vincendeau, Bordeaux 1945) ; cette méthode paraît infiniment moins satisfaisante que le cathétérisme bronchique, mais répond au même désir d'apporter la Pénicilline au niveau du foyer infectieux.

***

B. — *Suppurations Pleurales.*

**Obs. 111**. — Ol... Jean-Baptiste, 36 ans. Entré le 23 Mars 1945.

Epanchement purulent bacillaire drainé, surinfecté par des staphylocoques et des pneumocoques.

Disparition des germes de surinfection après injection de 280.000 unités à travers le drain pleural.

**Obs. 112**. — H... Pierre, 22 ans. Entré le 8 Mai 1945.

Pyopneumothorax récent chez un bacillaire. Etat général très grave rendant impossible une intervention.

Très amélioré, après 125.000 unités intra-pleurales.

Ultérieurement : thoracotomie et amélioration considérable de l'état général.

**Obs. 113.** — Bil... François, 25 ans. Entré le 18 juin 1945.

Epanchement pleural bacillaire surinfecté, drainé. A reçu 1.200.000 unités par voie générale et 150.000 intra-pleurales. Assèchement de l'épanchement. Disparition de la fièvre.

**Obs. 114.** — Mic... Jean, 40 ans. Entré le 19 juin 1945.

Epanchement bacillaire surinfecté par des staphylocoques. Drainage et lavage de plèvre.

A reçu 1.050.000 unités par voie générale et 100.000 intra-pleurales.

Très amélioré : assèchement de l'épanchement et disparition de la fièvre.

**Obs. 115.** — Jac... Alfred, 24 ans.

Pleurésie purulente gauche consécutive à une dilatation des bronches, drainée chirurgicalement.

Assèchement de l'épanchement après 200.000 unités intra-pleurales.

**Obs. 116.** — Pom... Albert, 35 ans. Entré le 21 juillet 1945.

Epanchement pleural purulent survenant au cours d'un pneumothorax chez un bacillaire ancien. Présence de nombreux staphylocoques. Température à grandes oscillations. Mauvais état général.

Après plusieurs tentatives d'assèchement par ponctions et injection de 50.000 unités intra-pleurales, drainage chirurgical au point déclive. Après le drainage, reçoit 1.590.000 unités, dont 490.000 intra-pleurales.

Chute lente de la température qui reste inférieure à 38°. Assèchement de la poche pleurale. Amélioration de l'état général.

**Obs. 117.** — Ebind... Michel, 19 ans. Entré le 15 septembre 1945.

Pyopneumothorax bilatéral spontané chez un bacillaire pulmonaire cachectique. Reçoit 600.000 unités de Pénicilline. Décès.

**Obs. 118.** — Ram... Célestin, 54 ans.

Pleurésie purulente très abondante survenant après une pneumopathie droite aiguë. Echec de la Sulfamidothérapie. Etat général grave : dyspnée, température à 40°.

Passe en chirurgie après avoir reçu seulement 80.000 unités de Pénicilline intra-pleurale. Drainage.

Reçoit alors 460.000 unités intra-pleurales et 1.312.500 par voie générale. Guérison.

**Obs. 119.** — Ka... Gaston, 30 ans. Entré le 25 juillet 1945.

Fistule pleurale après blessure par éclat d'obus. Ecoulement purulent en partie tari par l'administration locale de 50.000 unités.

Obs. 120. — P... Georges, 33 ans.

Epanchement pleural abondant apparu chez un malade atteint depuis 2 mois d'ecto-dermose pluri-orificielle de Noël Fiessinger

Tendance à la suppuration, présence de colonies de pneumocoques ; polynucléose sanguine. Malade dénutri, intolérant aux sulfamides.

Régression rapide de l'épanchement, amélioration de l'état général et reprise de l'appétit en une semaine. Guérison en 12 jours. A reçu 600.000 unités.

Obs. 121. — M..., Jeannine, 21 ans.

Suppuration pleurale après intervention pour kyste aérien du poumon. Flore microbienne : staphylocoques et pneumocoques. Température à 40°. Très mauvais état général. Reçoit, sans résultats apparents, 2.030.000 unités par voie générale : 1.100.000 unités dans la fistule amènent un arrêt de la suppuration et l'apyrexie. A reçu au total 3.130.000 unités et 46 grs de Thiazomide.

*
* *

Onze observations de suppurations pleurales sont ici rapportées. Il est malheureusement difficile d'en tirer un enseignement ferme.

Six de ces malades étaient en effet des bacillaires avec un épanchement surinfecté.

Chez eux, la Pénicilline a entraîné une disparition des germes de surinfection amenant ainsi souvent une réelle détente dans l'état général : il n'en reste pas moins qu'il ne s'agit pas ici d'une indication majeure de la thérapeutique pénicillée.

Pour les autres malades, l'évolution paraît très influencée par la Pénicilline, mais redisons la nécessité de pratiquer des injections intra-pleurales après aspiration ou drainage.

## VII — INFECTIONS GANGRENEUSES

**Obs. 122.** — Bau..., 34 ans. Entrée le 26 Mars 1945.

Début de gangrène gazeuse du bras et de l'avant-bras gauche après fracture ouverte suturée et plâtrée.

Traitement immédiat : ouverture de la plaie, contre-incision postérieure. Sérum antigangréneux en injections péri-focales. A l'entrée : pas de crépitation gazeuse, mais très mauvais aspect de la plaie. Etat général bon. Température à 39°8. Reçoit 905.000 unités de Pénicilline par voie intra-musculaire associées à 600 cm³ de sérum antigangréneux par voie générale et locale et 37 grs de Sulfamides.

En 5 jours, la température descend au-dessous de 38°, la plaie présente un aspect net. La malade passe en chirurgie pour réparation de la fracture.

**Obs. 123.** — Al... Joseph, 15 ans. Entré le 11 Mai 1945.

Début de gangrène gazeuse après double fracture ouverte de la jambe droite. Amputation décidée par le chirurgien. Reçoit 967.500 unités par voie générale et 80.000 localement associées à 240 cm³ de sérum antigangréneux. Guérison. Repasse en chirurgie.

**Obs. 124.** — M... Marguerite, 65 ans.

Vastes foyers gangréneux métastatiques (fesses et région axillaire droite) après gangrène du membre supérieur droit ayant entraîné l'amputation.

Reçoit 962.500 unités par voie générale et 235.000 localement. Décès.

**Obs. 125.** — Cas... Noël, 21 ans. Entré le 27 mai 1945.

Apparition d'un foyer de crépitation gazeuse au niveau du creux poplité droit, deux jours après une fracture ouverte du tibia droit ayant nécessité la ligature de l'artère tibiale postérieure. Débridement.

Reçoit 250.000 unités de Pénicilline.

Devant l'extension des phénomènes gangréneux (gangrène de type humide). On fait une amputation de cuisse.

Guérison rapide après l'intervention.

**Obs. 126.** — Min... Fernande, 44 ans.

Gangrène diffuse avec foyers dorso-lombaires et brachiaux. Reçoit 400.000 unités de Pénicilline en 36 heures. Décès.

**Obs. 127.** — Chic... Marc, 1 an.

Apparition chez un athrepsique d'un purpura généralisé avec ecchymose au niveau du pied gauche. Cette ecchymose s'étend, s'ulcère et se gangrène en même temps que la fièvre s'élève. Reçoit 750.000 unités de Pénicilline par voie générale. Les signes infectieux généraux cèdent, le processus gangréneux se localise, mais un sillon d'élimination se creuse profondément et l'on fait une amputation de la partie moyenne de la jambe.

L'examen histologique de la pièce opératoire montre une artérite du type maladie de Buerger.

Décès 15 jours après l'intervention.

**Obs. 128.** — Ins... Paula, 41 ans. Entrée le 9 août 1945.

Ostéite de l'index droit secondaire à un panaris. Amputation. Etat gangréneux de la plaie avec grosse réaction lymphangitique. Reçoit localement 285.000 unités de Pénicilline et per os 26 grs de Thiazomide. Guérison.

**Obs. 129.** — Rav... Amédée, 35 ans. Entré le 13 août 1945.

Phlegmon gangréneux de la main secondaire à un panaris de l'index. Etat infectieux grave ; température à 40° ; splénomégalie.

Début de traitement pénicillé, mais l'accentuation des phénomènes locaux nécessite l'amputation de l'index. Scarifications au thermocautère de l'œdème gangréneux du dos de la main.

Reçoit 560.000 unités de Pénicilline en injections intra-musculaires, 300.000 en perfusion veineuse et 60.000 localement, associées à 50 grs de Thiazomide et à un abcès de fixation. Guérison.

**Obs. 130.** — Gali... 9 ans.

Noma étendu de la bouche consécutif à une fièvre typhoïde. Amélioré par 600.000 unités de Pénicilline.

Décès subit par hémorragie due à une ulcération artérielle.

*
* *

Nous avons rassemblé dans ce chapitre des infections réunies par le caractère gangréneux des lésions :

— 3 cas de gangrène gazeuse au début (obs. 122, 123, 125) :

Les résultats furent très satisfaisants chez 2 malades ; le 3e présenta rapidement des troubles dus à une ligature de son artère tibiale postérieure et dut être amputé.

— 2 cas de gangrène cutanée étendue (obs. 124, 126) suivie de mort.

— 1 cas de gangrène du membre inférieur, chez un nourrisson (obs. 127) se révéla d'origine artérielle à l'examen de la pièce opératoire ; il s'agissait d'un athrepsique qui mourut 15 jours après l'intervention.

— 2 cas de phlegmon gangréneux (obs. 128, 129), guéris par l'association du traitement pénicillé à l'acte chirurgical.

— 1 cas de noma (obs. 130) amélioré par la pénicilline, mais qui mourut d'hémorragie.

*
* *

Ces 9 cas assez disparates ne permettent guère de juger de l'action de la Pénicilline sur les infections gangréneuses, et particulièrement sur la gangrène gazeuse.

Retenons pourtant les très bons résultats obtenus chez les deux premiers malades cités, qui durent à la Pénicilline de pouvoir conserver un membre fâcheusement compromis.

## VIII — PLAIES SUPPURÉES ABCÈS ET PHLEGMONS DE LA PEAU ET DES MUQUEUSES

**Obs. 131.** — F...

Phlegmon diffus de l'avant-bras après morsure de singe. Nécrose musculaire et tendineuse étendue chez un diabétique grave.

Guérison après débridement et 600.000 unités intra-musculaires.

**Obs. 132.** — S...

Œdème infectieux extensif après plaie infectée de la main. Reçoit 300.000 unités. Grande amélioration.

**Obs. 138.** — Lub... Sauveur, 21 ans. Entré le 18 septembre 1945.

Phlegmon ligneux de la loge antérieure du cou sans indication opératoire.

Apparition d'une collection suppurée après l'administration intra-musculaire de 525.000 unités. Incision de la collection. Reçoit encore 300.000 unités. Guérison.

**Obs. 134.** — Masc... Emile, 48 ans. Entré le 24 août 1945.

Cellulite du dos de la main gauche secondaire à une piqûre septique du pouce. Grosse réaction lymphangitique. Température à 39°6.

Reçoit 33 grs de Thiazomide et 50.000 unités de Pénicilline localement. Apyrexie et guérison en 4 jours.

**Obs. 135.** — S... Jacques, 45 ans. Entré le 10 juillet 1945.

Phlegmon diffus du pied incisé avec complication pulmonaire à type d'infarctus septique et épanchement pleural droit. Très mauvais état général. Troubles artériels au niveau du pied.

Reçoit 48 grs de Sulfamides et 1.720.000 unités de Pénicilline (dont 420.000 localement). Guérison locale et générale.

**Obs. 136.** — Buz... François, 36 ans. Entré le 23 août 1945.

Thoracoplastie pour lobite supérieure droite excavée.

Suppuration abondante de la plaie : pus à streptocoques et staphylocoques. Température élevée.

Reçoit 860.000 unités de Pénicilline dont 60.000 localement. Assèchement et cicatrisation rapide de la plaie. Bon état général.

**Obs. 137.** — Mea..., 45 ans. Entré le 20 septembre 1945.

Plaie infectée de l'avant-bras droit secondaire à des lésions de grattage.

Reçoit 382.500 unités de Pénicilline. Guérison des phénomènes infectieux.

Passe en Dermatologie.

**Obs. 138.** — Corr... Pierre, 10 mois.

Tumeur angio-sarcomateuse de la fesse droite incisée accidentellement en ville. Suppuration diffuse. Fièvre élevée. Reçoit 800.000 unités de Pénicilline. Arrêt des phénomènes infectieux.

Passe au Centre de Radiothérapie.

**Obs. 139.** — Maz... Ange.

Blessé le 18 septembre 1945. Large plaie fronto-orbitaire droite avec enfoncement crânien et issue de matière cérébrale. Température à 40°5.

Reçoit 600.000 unités de Pénicilline en 4 jours. Décès.

**Obs. 140.** — Rip... Henriette, 23 ans.

Accident de la rue : fracture ouverte de la jambe gauche, plaie de la jambe droite et fracture des 2 os ; gros délabrement de la fesse droite.

Etat général très grave. Devant l'aggravation des signes locaux et généraux, malgré la sulfamidothérapie et la sérothérapie antigangréneuse, on commence 8 jours plus tard le traitement par la Pénicilline.

Malgré l'administration de 1.200.000 unités (dont 200.000 localement), la malade meurt deux semaines après le début du traitement après avoir présenté une hépatite infectieuse.

**Obs. 141.** — Sal... Joséphine, 24 ans. Entrée le 4 août 1945.

Phlegmon du cou et du plancher de la bouche après extraction d'une dent de sagesse.

Etat infectieux marqué : température à 39°5, frissons, agitation.

Reçoit 380.000 unités de Pénicilline et 40 grs de Thiazomide. Apyrexie dès le 6e jour. Guérison en 10 jours.

**Obs. 142.** — Rou... Octave, 45 ans. Entré le 13 août 1945.

Phlegmon gangréneux du plancher de la bouche et du cou évoluant malgré la sulfamidothérapie, la sérothérapie antigangréneuse et de multiples incisions.

Etat général médiocre. Trismus.

Reçoit 565.000 unités dont 202.500 localement.

**Obs. 143.** — Cav..., Entré le 14 septembre 1945.

Enorme tuméfaction de la joue droite après abcès dentaire.

Signes généraux graves, température à 40°.

Reçoit 350.000 unités de Pénicilline. Amélioration de l'état général, passe en chirurgie en vue d'une incision.

**Obs. 144.** — Esp...

Phlegmon de l'orbite évoluant depuis 3 jours avec céphalée intense, exophtalmie considérable et chémosis conjonctival très marqué.

Amélioration progressive et rapide après débridement et administration de 300.000 unités de Pénicilline.

**Obs. 145.** — Va... Thérèse, 55 ans.

Apparition, à la suite d'une injection de sérum, d'une eschare très étendue de la cuisse droite avec état général très grave, (malade atteinte de maladie d'Addison).

Décès après injection de 100.000 unités.

**Obs. 146.** — R..., 75 ans.

Traumatisme grave avec fracture comminutive ouverte de l'aile iliaque. Reçoit 1.1000.000 unités à titre préventif. Evolution vers la guérison sans complications.

**Obs. 147.** — R...

Abcès vésical. Reçoit 200.000 unités. Grande amélioration.

**Obs. 148.** — Pa... Victor, 37 ans. Entré le 28 juillet 1945.

Fistule après splénectomie pour rupture traumatique de la rate. Ecoulement purulent très abondant. Température à 39°. Mauvais état général.

Reçoit au niveau de la plaie 130.000 unités de Pénicilline (10.000 chaque fois) et du Soluseptoplix. Assèchement et fermeture.

**Obs. 149.** — V... Simone, 25 ans.

Abcès multiples après intervention sur les voies biliaires. Reçoit 250.000 unités. Sort sur sa demande.

**Obs. 150.** — P... Georges, 66 ans.

Abcès multiples secondaires à une prostatectomie compliquée d'abcès de la verge.

Guérison rapide après 800.000 unités de Pénicilline.

Nous ne pensons pas qu'il soit nécessaire de commenter ces observations. On constate à leur lecture que des doses modérées (de 200 à 600.000 unités) suffisent habituellement dans les processus infectieux localisés mais que la Pénicilline n'agit pas sur les collections purulentes si l'on n'associe pas le traitement chirurgical indiqué.

## IX. — INFECTIONS PÉRITONÉALES.

**Obs. 151.** — Bar... Adrien, 53 ans.

Entré moribond dans le service à la suite d'une intervention pour appendicite gangréneuse avec péritonite. Reçoit 75.000 unités par voie générale.

Décès 16 heures après l'admission.

**Obs. 152.** — R... Marguerite, 12 ans.

Appendicite gangréneuse avec péritonite. Etat général grave. Reçoit 200.000 unités de Pénicilline (dont 12.500 dans le drain). Guérison.

**Obs. 153.** — Pel... Marius, 10 ans.

Appendicite gangréneuse avec péritonite. Etat très grave. A reçu 300.000 unités, dont 40.000 par le drain abdominal. Guérison.

**Obs. 154.** — G... Cécile.

Infection puerpérale avec pelvi-péritonite.

Amélioration après 900.000 unités de Pénicilline.

**Obs. 155.** — D..., 30 ans.

Début de péritonite consécutive à une insufflation salpingienne.

Reçoit 600,000 unités. Guérison.

**Obs. 156.** — Bla... Louisette, 18 ans. Entrée le 27 juillet 1945.

Contusion abdominale vue le 4e jour, en pleine péritonite. Température à 40°. A l'intervention, péritonite gangréneuse due à un hémato-salpinx rompu.

Reçoit 762.000 unités de Pénicilline et 32 grs de Thiazomide. Apyrexie.

Retourne en Chirurgie, le 6e jour pour ablation du drain. Guérison.

**Obs. 157.** — Ni... Suzanne, 43 ans. Entrée le 21 septembre.

Phlegmon du ligament large avec grosse masse annexielle au toucher. Utérus fibromateux. Culs de sac empâtés. Reçoit 500.000 unités de Pénicilline. Sort très améliorée.

**Obs. 158.** — Bad...

Infection grave du péritoine de la loge splénique secondaire à une splénectomie pour hémangiome de la rate.

Reçoit 500.000 unités en 5 jours. Guérison rapide.

**Obs. 159.** — Gon..., 32 ans.

Péritonite généralisée après rupture de pyosalpinx. Inondation péritonéale par un demi-litre de pus (d'allure gonococcique). Etat très grave. Drainage par Mickulicz. Reçoit 200 000unités de Pénicilline. Guérison.

**Obs. 160.** — Bi... Yvette, 18 ans.

Curetée pour métrorragies. Température à 39°. Abdomen douloureux, vomissements, gros utérus, pelvi-péritonite. Reçoit 400.000 unités de Pénicilline. Apyrexie et disparition de tous les signes génitaux.

**Obs. 161.** — Gei...

Syndrome péritonéo-génital survenant chez une malade non opérable. Reçoit 300.000 unités de Pénicilline. Guérison.

**Obs. 162.** — Pra...

Péritonite purulente secondaire à une rupture de pyosalpinx. 6 jours après l'intervention, apparition d'un érysipèle phlegmoneux siégeant à quelques centimètres de la plaie opératoire.

Température à 40°. Etat général très grave.

Reçoit 200.000 unités de Pénicilline. Guérison.

**Obs. 163.** — Anz... Marie, 22 ans. Entrée le 19 février 1945.

Pelvi-péritonite consécutive à des manœuvres abortives avec fièvre à 38-39° et conservation d'un bon état général. Malgré une sulfamidothérapie intensive (62 grs de Dagénan en 8 jours), la température continue à augmenter. Les chirurgiens jugent indispensable une hystérectomie si la Pénicilline n'apporte pas d'amélioration.

Reçoit 1.056.000 unités en 9 jours. Disparition de la fièvre. Amélioration considérable des lésions locales. Pas d'intervention.

*
* *

Nous rapportons dans ce chapitre 13 infections péritonéales de gravité variée.

A l'exception d'un malade entré moribond et décédé peu après son admission (obs. 151), les 12 autres malades ont grandement bénéficié du traitement par la Pénicilline.

Chaque fois qu'un drainage a permis l'administration intra-péritonéale, on l'a pratiquée concurremment aux injections intra-musculaires.

6 de ces malades ont été opérés et la Pénicilline n'a été qu'un appoint à l'acte chirurgical.

On peut rapprocher de ces cas l'observation 50 (septicémie à streptocoques avec péritonite gangréneuse par rupture d'abcès tubaire droit).

6 autres malades présentaient un syndrome de pelvi-péritonite. La Pénicilline les a suffisamment améliorées pour que l'intervention soit rendue inutile, du moins momentanément.

Les doses utilisées dans ces infections péritonéales restent modérées : 200 à 600.000 unités sont les doses habituellement employées.

La Pénicilline apparaît en définitive un précieux moyen d'améliorer l'évolution des péritonites graves, et peut rendre d'utiles services dans les infections péritonéo-génitales de la femme en permettant de différer l'intervention et quelquefois même de l'éviter.

## X. — INFECTIONS D'ETIOLOGIE INCONNUE

Nous rangeons dans ce groupe tous les cas traités où l'étiologie n'a pu être déterminée, soit en raison de l'impossibilité de mettre en évidence le germe causal par les moyens de laboratoire que nous avons employés, soit que nous n'ayons pu obtenir les examens demandés et indispensables.

### A. — *Infections générales.*

**Obs. 164.** — B... Lucette, 37 ans. Entrée le 9 Mars 1945.

A la suite d'une appendicectomie en 1931, présente un état infectieux avec cholécystite et phlébite. Reprise des phénomènes infectieux en 1940 ; depuis, troubles multiples : abcès, troubles génitaux, néphrite, crises de subocclusion. Aucun germe n'a jamais été mis en évidence. Depuis plusieurs mois fièvre à 38-39° avec hémocultures négatives. Pas de réponse à un traitement sulfamidé (55 grs de Thiazomide).

Au 5e jour du traitement pénicillé : apyrexie, euphorie.

Reçoit 800.000 unités. L'apyrexie persiste. La malade sort très améliorée.

**Obs. 165.** — Col... Paulette, 25 ans.

Infection puerpérale grave avec phlébite double des membres inférieurs. Fièvre et mauvais état général.

Hémoculture stérile.

Pas d'amélioration après 60 grs de Dagénan. Reçoit alors 1.000.000 d'unités de Pénicilline.

Amélioration légère.

**Obs. 166.** — P... Liliane, 20 ans.

Endocardite aiguë évolutive avec splénomégalie. Hémoculture stérile.

Reçoit 600.000 unités de Pénicilline sans résultat.

**Obs. 167.** — L... Françoise, 35 ans.

Septicémie grave après phlegmon du bras. Décédée quelques heures après l'admission. N'a reçu que 12.500 unités.

**Obs. 168.** — F..., 3 ans 1/2.

Fièvre continue avec arthropathies multiples. Etat grave. Très améliorée après 800.000 unités.

**Obs. 169.** — D... Pierrette, 15 ans 1/2.

Etat infectieux sévère avec troubles psychiques à la suite d'un accouchement suivi d'hystérectomie pour rupture utérine. Pas d'amélioration après 30 grs de Thiazomide. On continue son administration en même temps que l'on commence la Pénicilline. Reçoit au total 300.000 unités et 52 grs de Thiazomide. Guérison.

**Obs. 170.** — D... Gabrielle, 39 ans.

Infection puerpérale avec fièvre oscillante. Hémoculture stérile. Sulfamides mal supportés (albuminurie). Apyrexie après 48 heures de traitement. Reçoit 600.000 unités. Guérison.

**Obs. 171.** — L... Roger, 15 ans.

Fièvre élevée avec mauvais état général après amputation du membre supérieur gauche à la suite d'un accident du travail. Reçoit 435.000 unités en 4 jours. Dès le 1er jour du traitement, la température est passée de 40°2 à 37°5.

**Obs. 172.** — A... Huguette, 20 ans.

Etat infectieux grave post-abortum. Guérison après 1.000.000 d'unités et 35 grs de Thiazomide.

**Obs. 173.** — B... Elisa, 34 ans.

Etat infectieux grave avec perforation utérine et hémorragies profuses ayant saigné la malade à blanc.

Péritonite aiguë diffuse. Impression de mort imminente. Après transfusion : hystérectomie, saupoudrage sulfamidé du péritoine,

drainage. Hyperthermie, pouls à 140°. 5 heures après le début du traitement : apyrexie, pouls à 120. Encore quelques clochers thermiques par la suite. Guérison en 10 jours après 700.000 unités intramusculaires.

**Obs. 174.** — M... Catherine, 23 ans.

Avortement suivi de fièvre typhoïde confirmée par l'hémoculture. Un mois après, curettage et reprise de la fièvre. Reçoit 1.650.000 unités de Pénicilline en 11 jours et 62 grs de Sulfamides. Guérison.

**Obs. 175.** — M... Arlette, 9 ans 1/2.

Etat infectieux secondaire à une incision de panaris. Température à 39°. Splénomégalie. Point douloureux osseux au niveau du pied gauche avec inflammation locale. Guérison après 1.150.000 unités de Pénicilline, 36 grs de Thiazomide et 5 transfusions de 50 cm³.

**Obs. 176.** — A... Rose, 24 ans.

Infection post-partum avec plaie gangréneuse du vagin. Très mauvais état général : température à 40°, oligurie, anémie.

Reçoit 1 million d'unités (dont 100.000 localement) et 19 grs de Thiazomide. Apyrexie le 3e jour. Guérison.

**Obs. 177.** — P... Marguerite, 33 ans.

Etat infectieux après accouchement et abcès du sein. Hyperthermie à 40°2 avec érythème polymorphe généralisé et dense, parotidite double.

Reçoit 937.500 unités et 14 grs de Thiazomide. Guérison.

**Obs. 178.** — L...

Infection purpérale post-partum avec température à 40°. Reçoit 1.100.000 unités. Apyrexie en 6 jours. Guérison.

**Obs. 179.** — A...

Infection puerpérale post-partum avec mauvais état général. Reçoit 400.000 unités. Guérison.

**Obs. 180.** — B... Lucette, 23 ans.

Etat infectieux d'origine indéterminée. Température à 40° avec éruption papuleuse généralisée, angine et arthralgies. Reçoit 2.100.000 unités. Sort sur sa demande. Amélioration légère mais température reste à 39°.

**Obs. 181.** — A...

Etat infectieux grave avec syndrome hémorragique et agranulocytose. Reçoit 2 millions d'unités. Grosse amélioration. Apyrexie progressive et relèvement lent mais continu du taux des polynucléaires (de 4 à 26 %).

**Obs. 182.** — S..., 4 ans 1/2.

Etat infectieux avec tuphos marqué et température à 40°. Reçoit 1.537.000 unités. La température dessine de grandes oscillations rappelant un stade amphibole. Origine éberthienne probable malgré 3 séro-diagnostics de Widal néagtifs.

Evolution vers l'apyrexie et la guérison.

**Obs. 183.** — D... 14 mois.

Coma de type acidosique avec hyperthermie chez un hypotrophique. Reçoit 600.000 unités. Amélioration lente.

**Obs. 184.** — A... Maria, 32 ans.

Etat infectieux post-abortum avec hyperthermie persistante et métrorragies.

Reçoit 700.000 unités. Apyrexie. Guérison.

**Obs. 185.** — S... Constantin, 44 ans.

Etat infectieux avec température oscillante et mauvais état général survenant après une intervention pour ulcère perforé.

Reçoit 50 grs de Sulfamides et 400.000 unités de Pénicilline. Décès.

**Obs. 186.** — M... Jacques, 8 ans.

Envoyé avec le diagnostic d'actinomycose cervico-faciale et osseuse (avant-bras droit), évoluant depuis plusieurs années. Pas de contrôle bactériologique possible. Trépanation récente pour mastoïdite ; paralysie faciale. Reçoit 1.600.000 unités de Pénicilline, Sulfamides et Lugol. Pas d'amélioration nette.

**Obs. 187.** — T... Alexandre, 4 ans 1/2.

Rhumatisme salicylo-résistant, de type Chauffard-Still. Reçoit 1.470.000 unités sans résultat.

**Obs. 188.** — C... Elvire, 57 ans.

Rhumatisme infectieux d'origine indéterminée. Arthralgies très vives avec gonflement articulaire, éruption cutanée infectée. Splénomégalie et température à 40°. Aucune action du salicylate.

Reçoit 980.000 unités de Pénicilline et 34 grs de Thiazomide. Guérison.

B. — *Encéphalo-méningites.*

**Obs. 189.** — V... André, 6 ans 1/2.

Méningite aiguë post-otitique à liquide trouble (aucun germe identifié). Amélioration considérable dès le 4e jour du traitement.

Reçoit au total 1.650.000 unités (dont 105.000 intra-rachidiennes) et 30 grs de Sulfamides. Guérison.

**Obs. 190.** — C... Marius, 25 ans.

Méningite purulente post-traumatique. Reçoit 1.250.000 unités de Pénicilline (dont 120.000 intra-rachidiennes) et 60 grs de Sulfamides.

Eclaircissement du liquide et apyrexie.

**Obs. 191.** — S... Alain, 5 mois.

Méningo-encéphalite à germe indéterminé. Apyrexie pendant 48 heures après Sulfamidothérapie, puis reprise de la température, hémiplégie et cécité.

Reçoit 700.000 unités dont 100.000 intra-rachidiennes et 15 grs de Thiazomide. A la sortie, bon état général et apyrexie, mais la cécité persiste.

C. — *Infections oculaires.*

**Obs. 192.** — V... Philomène, 65 ans.

Dacryocystite suppurée bilatérale, opérée d'un côté avec de mauvaises suites opératoires. Reçoit 650.000 unités par voie générale. Légère amélioration.

**Obs. 193.** — A... Joséphine, 88 ans.

Panophtalmie après extraction totale du cristallin.

Reçoit 750.000 unités par voie générale. Pas de résultats.

Les Ophtalmologistes décident de pratiquer une exentération.

*
* *

Il est inutile d'ajouter à ces trente observations d'infections indéterminées de longs commentaires.

En l'absence de critère bactériologique, nous nous sommes fondés pour administrer la Pénicilline, sur les signes de gravité clinique et sur la résistance aux thérapeutiques anti-infectieuses usuelles, et notamment la Sulfamidothérapie.

Le manque de rigueur scientifique amoindrit considérablement l'intérêt de ces observations.

Cependant ces affections, pour être indéterminées n'en étaient pas moins graves, et bon nombre d'entre elles ont dû à la Pénicilline leur guérison.

## XI — INFECTIONS PENICILLO-RESISTANTES

Sous ce terme, nous comprenons les diverses infections où la Pénicilline a été employée avant qu'un diagnostic ait été posé. La mise en évidence d'une infection à germe pénicillo-résistant a entraîné dans tous ces cas l'arrêt immédiat du traitement.

*Bacille de Pfeiffer.*

**Obs. 194.** — Olm..., 1 an.

Méningite aiguë, traitée par 400.000 unités de Pénicilline. Aggravation. L'examen du liquide rachidien montre la présence de bacille de Pfeiffer.

*Pneumobacille de Friedlander.*

**Obs. 195.** — B... Louise, 22 ans.

Méningite aiguë. Reçoit 362.500 unités intra-musculaires et 135.000 intra-rachidiennes, associées à 30 grs de Soludagénan. Aggravation. Ramenée par sa famille. Le germe en cause est le Pneumobacille de Friedlander.

*Bacille d'Eberth.*

**Obs. 196.** — O..., 30 ans.

Fièvre continue avec état grave depuis 30 jours avant l'entrée. 3 hémocultures négatives.

Reçoit 362.500 unités de Pénicilline et 78 grs de Soludagénan sans résultat, jusqu'à ce qu'une 4e hémoculture montre la présence de bacille d'Eberth.

**Obs. 197.** — B... Dorine, 25 ans.

Etat septicémique post-abortum. Reçoit 785.000 unités sans résultat. Hémoculture positive au bacille d'Eberth.

Passe dans le service des contagieux.

**Obs. 198.** — P... Roger, 24 ans.

Infection générale grave après plaie pénétrante de l'abdomen (blessé militaire). Reçoit 400.000 unités. Décès. L'hémoculture après la mort révèle l'existence de bacille paratyphique B.

*Salmonellés.*

**Obs. 199.** — B... Louis, 44 ans.

Etat septicémique, très mauvais état général.

Reçoit 570.000 unités et 10 grs de Thiazomide. Décès 3 jours après l'admission. Une hémoculture pratiquée révèle après le décès la présence de Salmonellés.

*Brucella.*

**Obs. 200.** — C..., 48 ans.

Encéphalo-myélite mélitococcique probable. Décédée après 2 jours de séjour dans le service. A reçu 160.000 unités dont 20.000 intra-rachidiennes.

**Obs. 201.** — G... Marguerite, 45 ans.

Abcès sous-phrénique survenant au cours d'une mélitococcie. Température à 40°. Reçoit 920.000 unités.

Décès en cours d'intervention.

Bacille de Koch.

**Obs. 202.** — S..., 15 ans.

Syndrome méningé grave avec liquide clair (polynucléose sans germes visibles). A reçu sans succès 187.500 unités intra-musculaires et 45.000 unités intra-rachidiennes jusqu'à la découverte du B.K.

**Obs. 203.** — T... Paulette, 34 ans.
Fièvre irrégulière consécutive à une lymphangite du sein chez une bacillaire ancienne. A reçu 600.000 unités sans résultat.

**Obs. 204.** — T... Irène, 20 ans.
Mastoïdite opérée suivie de fièvre oscillante. Reçoit 1.950.000 unités : la plaie mastoïdienne guérit, mais une pleurésie bacillaire se développe à gauche. L'état général reste précaire.

**Obs. 205.** — P... Joseph, 57 ans.
Spondylite dite staphylococcique. Reçoit 1.880.000 unités de Pénicilline sans résultat. L'apparition d'un abcès froid de la région lombaire gauche signe l'origine bacillaire de l'affection.

**Obs. 206.** — C... Jeannine, 10 mois.
Coqueluche suivie d'otites multiples avec mauvais état général, somnolence et ptosis. Reçoit sans résultat 1.125.000 unités. Méningite tuberculeuse probable.

**Obs. 207.** — D... Anne, 21 ans.
1.280.000 unités de Pénicilline sans résultat dans une pelvi-péritonite probablement bacillaire.

*Affections diverses* :

**Obs. 208.** — V..., 39 ans.
Ictère infectieux après angiocholite grave.
Reçoit 800.000 unités sans résultat.

**Obs. 209.** — S... Louis, 20 ans.
Endocardite évolutive. Reçoit 185.000 unités. Décès. A l'autopsie, pancardite rhumatismale.

**Obs. 210.** — C... Paul, 64 ans.
Fièvre oscillante après incision d'un abcès prostatique. Reçoit 1.500.000 unités et 38 grs de Dagénan. Réduction de l'amplitude des oscillations thermiques.

**Obs. 211.** — B... Yves, 48 ans.
Reçoit 700.000 unités de Pénicilline en vue d'une intervention crânienne pour abcès du cerveau. A l'intervention : hémorragie méningée grave et ancienne.

**Obs. 212.** — P... Vincente, 54 ans.
Fièvre prolongée. Reçoit 1.050.000 unités sans résultat. L'évolution ultérieure révèle une angiocholite avec lithiase biliaire.

**Obs. 213.** — C... Gaston, 68 ans.
Epanchement pleural base gauche consécutif à une congestion pulmonaire. Asystolie. Cachexie. Décès rapide. A reçu 350.000 unités sans résultat.

**Obs. 214.** — M..., 65 ans.

Etat infectieux grave avec abcès multiples du foie. Reçoit 300.000 unités. En réalité noyaux néoplasiques secondaires.

**Obs. 215.** — M..., 18 ans.

Otite bilatérale chez un malade atteint de maladie de Hodgkin depuis 6 mois. Température à 39°. Très mauvais état général.

Reçoit 1.060.000 unités. Décès avec hyperthermie à 41°2.

*
* *

Nous n'aurions pas rapporté ces observations si nous n'avions pas eu le désir de faire un compte-rendu complet et exact de l'activité du Centre Régional de Traitement par la Pénicilline de Marseille.

Elles ont pourtant leur intérêt, car elles confirment les limites du champ d'action de la Pénicilline et permettent d'en mieux dégager les indications.

# Conclusion

Au cours de cette guerre, une nouvelle thérapeutique anti-infectieuse est née.

Depuis quelques mois, la Pénicilline est à notre disposition en France, en quantités limitées, mais suffisantes pour traiter un certain nombre de cas graves, qui, sans elle, n'auraient pas échappé à la mort.

Pour utiliser au mieux de ses possibilités la Pénicilline, il importe de la bien connaître. C'est pour cette raison que nous avons consacré la première partie de ce travail à une mise au point pratique et récente de cette question.

Nous nous sommes surtout appuyé sur les nombreuses publications parues depuis 3 ans dans les pays anglo-saxons où l'expérimentation a été poursuivie sur une vaste échelle.

Nous avons tenu compte aussi des principaux travaux français publiés au cours de cette année.

Nous avons particulièrement insisté dans cet exposé général, sur les applications pratiques de la Pénicilline et sur la manière de conduire le traitement.

Au cours de la deuxième partie de notre travail, nous avons exposé les résultats obtenus à Marseille chez 230 malades suivis au Centre Régional de Traitement par la Pénicilline, dirigé par M. le Professeur Mattéi, assisté de M. le Professeur agrégé Recordier.

De ces 230 malades :

131 ont été guéris,
27 ont été améliorés,
26 n'ont eu aucune modification de leur état.
2 se sont aggravés malgré le traitement,
44 sont morts.

De ces résultats, nous voulons tirer quelques conclusions :

1° - Il apparaît d'abord indispensable de déterminer aussi exactement que possible le germe en cause, car dans toutes les infections à staphylocoques (ostéomyélite chronique exceptée), streptocoques, pneumocoques et gonocoques, les résultats sont habituellement très satisfaisants. On peut dire que, dans ces infections, la réponse favorable au traitement est la règle.

Seule, l'existence d'une localisation endocarditique risque, dans les conditions actuelles, de mener à un échec.

2° - Nous insisterons une fois encore sur la nécessité d'employer des doses importantes et suffisamment prolongées dans les états infectieux, graves, septicémiques, pour obtenir une guérison solide.

Mais nous ne saurions trop redire qu'il faut redouter l'apparition plus ou moins rapide de nouveaux phénomènes infectieux ; nous n'avons pas toujours eu l'impression d'apporter au malade avec la Pénicilline une guérison définitive de ses maux.

3° - Nous rappelons aussi les résultats brillants obtenus dans les suppurations pulmonaires par la méthode des instillations intra-bronchiques de M. le Professeur Mattéi et ses élèves.

4° - Dans les méningites cérébro-spinales, au contraire, la Pénicilline ne nous a semblé nullement supérieure aux Sulfamides.

5° - Enfin les observations d'infections suppurées ou gangréneuses de la peau et des muqueuses, et d'infections péritonéales nous permettent de bien mettre en lumière la valeur le plus souvent irremplaçable de l'acte chirurgical.

L'association d'une intervention nécessaire et du traitement par la Pénicilline améliore considérablement l'évolution de toutes ces affections.

*
* *

Telles sont les principales considérations que nous avons tenu à répéter, car elles sont à la base du traitement. C'est en observant avec soin ces indications que l'on pourra obtenir par la Pénicilline de magnifiques succès.

---

Lu et aprouvé
*Le Président de thèse,*
Ch. MATTEI

Vu et approuvé
*Le Doyen de la Faculté,*
L. CORNIL

Vu et permis d'imprimer
Aix, le 7 janvier 1946
*Le Recteur,*
E. GAU.

# Bibliographie

Nous avons consulté principalement dans la littérature étrangère le « Journal of American Medical Association » (J. A. M. A.) jusqu'à la date du 1er octobre 1945.

Nous avons également consulté utilement les monographies parues en France cette année, sous les signatures de MM. Turpin et Chassagne, et de M. Levaditi.

*PUBLICATIONS GENERALES*


La Pénicilline par Turpin et Chassagne. *Pratique Médicole Illustrée*, 1945 (Doin éd.).

La Pénicilline par Rémy-Adrien Delauney, 1945. *Presses Documentaires*, Paris.

La Pénicilline, thérapeutique nouvelle des infections microbiennes par Nitti. *Orientation Médicale.*

La découverte de la Pénicilline. *Science et la Vie* (Mars 1945).

La Pénicilline par Levent. *Gazette des Hôpitaux* (1er nov. 1944).

La Pénicilline et ses applications thérapeutiques par Martin et Sureau. *Paris Médical* (10/6/44).

La Pénicillothérapie. Etat actuel de la question par Albahary *Paris Médical* (10/11/44).

La Thérapeutique en 1944. *Paris Médical* (15 décembre 1944).

La Pénicilline. Diagnostics et Traitements (Sept. 1944, p. 538).

Note sur l'emploi de la Pénicilline, par René Martin.

Agents antimicrobiens d'origine biologique. René Dubos (J.A.M.A. 4-3-44).

Propriétés de la Pénicilline par E. Chain et H. W. Florey. *British Médical Bulletin* n° 2, vol. 2, 1944.

La Pénicilline. *Semaine des Hôpitaux* (21/5/45).

Traitement par la Pénicilline. *Bulletin Médical*, n° 21 du Théâtre Européen des Opérations (1/7/44).

Rapport sur la Pénicilline par le Conseil de la Pharmacie. (J.A.M.A.) 8-7-44.).

Pénicilline. Chimiothérapie microbienne. *Médical Times*, vol. 71, (Oct. Nov. Déc. 1943).

La Thérapeutique des Affections Bactériennes et Spirillaires par la Pénicilline. *Levaditi* (P.M. 18-11-44.).

La Mycothérapie des Infections microbiennes. *Levaditi* (P.M. 6/5/44)

La Pénicilline. De Gennes et Cournot (P.M. 10/3/45).

Au delà de la Pénicilline. H. Simonnet et G. Porchet (P.M. 5/5/45).

La Pénicilline et ses applications thérapeutiques. Levaditi (Masson éd.).

*HISTORIQUE.*

Historique de la Pénicilline (J.A.M.A. 16/9/44).

Découverte de la Pénicilline par A. FLEMING. *British Medical Bulletin* n° 1, vol. 2, 1944.

La Pénicilline. Naissance d'une industrie française dans l'Armée. BROCH, KERHARO et NETIK. *Soc. Méd. Mil. Franç.* (3/5/45). (P.M. 30/6/45).

*PRODUCTION ET PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES.*

La Production industrielle de la Pénicilline. RAVINA (P.M. 11/11/45).

Stabilité des solutions de Pénicilline (J.A.M.A. 1/7/44).

Variation de Pénicilline (J.A.M.A. 7/7/45).

*PROPRIETES BIOLOGIQUES.*

Inactivation par le sérum. BIGGER *J.A.M.A.* 30/12/44). (Lancet 23/9/44)

Recherches sur l'activité antistaphylococcique et le mode d'Action de la Pénicilline. NITTI, FOSSAERT et FAGUET. *Association des Microbiologistes de Langue Française* (2/12/45) (in P.M. 22/1/44)

Action de la Pénicilline sur le bacille pesteux. MAGROU et BRISOU. *Soc. de Méd. Mil. Franç.* 8/2/45 (P.M. 21/4/45).

Pénicilline et Sérothérapie. KLISZOWSKI. *Soc. de Méd. Mil. Franç.* 8/3/45 (P.M. 28/4/45).

Effet curatif de la Pénicilline dans la maladie de Nicolas-Favre de la souris. LEVADITI et VAISMAN. *Ac. Méd.* 24/4/45 (P.M. 5/5/45).

Mode d'action de la Pénicilline. LEVADITI (P.M. 10/2/45).

Supériorité de la Pénicilline sur les autres substances antibactériennes. HELEN Z. YERN AND F.L. MELENEY. *Surgery, Gynécology and Obstetrics*, Chicago, Janv. 45. (J.A.M.A. 7/4/45).

Propriétés neutralisantes de l'anti-pénicilline (pénicillase) in vitro. LEVADITI, VAISMAN et PÉRAULT. *Soc. de Biologie* 28/4/45 (P.M. 12/5/45).

Infection colibacillaire expérimentale guérissable par la P. LEVADITI et VAISMAN (ibid).

La Pénicilline dans l'Infection récurrentielle. LEVADITI et VAISMAN. *Soc. de Biol.* 26/5/45 (P.M. 16/5/45).

Activité curative de la P. chez les souris atteintes de Σ cliniquement inapparente. LEVADITI et VAISMAN. *Ac. de Méd.* 24/4/45 P.M. 16/5/45).

Sort des tréponèmes syphilomateux chez les lapins traités par la P. LEVADITI et VAISMAN. *Ac. Méd.* 12/6/45 (P.M. 23/6/45).

Activité thérapeutique de la P. dans la Σ expérimentale du lapin. LEVADITI et VAISMAN. *Ac. Méd.* 12/6/45 (P.M. 23/6/45).

Une expérience française de récupération de la P. BROCK, KERHARO, NETIK. *Soc. Méd. Mil. Franç.* 3/5/45 (P.M. 30/6/45).

Fabrication biologique et contrôle de la P. dans l'armée française (ibid.)

Sensibilité des bactéries à la P. (J.A.M.A. 28/4/45).

Effet négatif de la P. sur la malaria inoculée. J.A. HINDLE et Coll, *New England Journal of Medicine*, Boston 1/2/45 in J.A.M.A.). 28/4/45).

Action de la P. sur les bactéries. L.P. GARROD. *British Med. Journ* London 27/1/45 in J.A.M.A. 5/5/45).

Résistance temporaire des staphylo à la Pénicilline. Ew. TODD et J.S. TURNER (ibid).

Action bactériologique de la P. E.W. TODD (Lancet, London 20/1/45 in J.A.M.A. 5/5/45).

Action synergique sulfathiazol et P. — BIGGER (Lancet 29/7/44).

Effet de la P. sur la tolérance à l'héparine. LAURENCE F. HINES et DONALD L. KESSLER, Chicago (J.A.M.A. 14/7/45).

*DOSAGES.*

La Pénicilline. Dosages; par P. BROCH, J. KERHARO, J. NETIK. (1945, Vigot éd.).

Standardisation des unités de Pénicilline (J.A.M.A. 16/12/44).

Une méthode clinique simple pour l'examen de la P. dans les humeurs et pour mesurer la sensibilité à la P. des bactéries, par Jean V. COOKE, St-Louis (J.A.M.A. 24/2/45).

Microméthode pour mesurer la P. du sérum et autres liquides par A. FLEMING. et concentration du sérum en P. par A. FLEMING et YOUNG (Lancet, London 11/11/44 in J.A.M.A. 3/3/45).

Méthode de titrage rapide de la P. par inhibition du pouvoir réducteur de « W. perfringens » sur le vert-janus. A.R. PRÉVOT. *Soc. Franç. de Microbiologie* 7/6/45 (P.M. 8/9/45).

*ABSORPTION — ELIMINATION — DIFFUSION.*

Prolongement de l'action de la Pénicilline (J.A.M.A. 14/10/44).

L'effet de l'acide para-amino-hippurique sur la concentration sanguine de la P. chez l'homme (J.A.M.A. 16/12/44).

Pénicilline X. (J.A.M.A. 16/12/44).

Blocage d'excrétion de la P. (J.A.M.A. 7/10/44).

Une méthode de prolonger l'action de la Pénicilline (Science, vol. 100, n° 2592, 1/9/44). MONROE J. ROMANSKY et George E. RITTMAN.

Concentration de la P. dans les diverses humeurs pendant le traitement. Jean V. COOKE et David GOLDRING (J.A.M.A. 13/1/45).

Prolongation de l'Action de la Pénicilline (J.A.M.A. 20/1/45).

Un moyen de produire l'oligurie pendant l'administration de P. Robert LIEH J. (Louisville) (J.A.M.A. 18-8-45).

Pénicilline colloïdale. CHOW et Mc KEE (J.A.M.A. 10/3/45).

Pénicilline X. EDWIN M. ORY et coll. Boston (J.A.M.A. 22/9/45).

Concentrations du sang prolongées après administration par la bouche de P. modifiée. Henry WELETH et coll. Washington (J.A.M.A. 14/7/45).

*MODE D'ADMINISTRATION*

Pénicilline en inhalation (J.A.M.A. 12/8/44), Bryson, Lansome, Leskin (Science 14/7/44).

Nécessité de l'Asepsie pour la Pénicillothérapie locale. *British Medical Journal*, London 28/10/44. (J.A.M.A. 17/2/45).

Administration de la P. par la bouche. Paul Gyorgy et coll. (J.A.M.A. 17/3/45).

Pénicillothérapie ante-partum (J.A.M.A., 17/3/45).

Pénicilline en pastilles dans les affections buccales. A.D. Mc Grecor et D. A. Long. *British Medical Journal*, London 25/11/44, in J.A.M.A. 17/3/45.

Pénicilline par la bouche (J.A.M.A. 14-4-45).

Administration locale de la P. E.C. Cutter et W.R. Sandusky, in *Surgery*, St-Louis. Déc. 44 (J.A.M.A. 21/4/45).

Administraton de la P. en suppositoires. Léo Loewe et coll. (J.A.M.A. 5/5/45).

Administration de la P. par la bouche. Frederic Gerard Burk, Sidney Ross et Lt Clifton Strauss (J.A.M.A. 12/5/45).

Inhalation de Pénicilline. E.W. Hagens et coll. *Arch. of Otorhino-Laryngology*. Chicago, Mai 45 in J.A.M.A. 25/8/45).

Présentations actuelles de la Pénicilline et dosages. Chester S. Keefer et coll. (J.A.M.A. 18/8/45).

La Pénicilline intra-ventriculaire dans le traitement de la méningite à staphylo (J.A.M.A. 8/7/44). Captain William S. Mc. Cune et Captain Jack M. Evans.

Pénicilline intra-ventriculaire (J.A.M.A. 20/1/45).

Pénicilline per os. Maxwell Finland et coll. Boston (J.A.M.A.29/9/45)

Aérosol à la P. Herbert N. Vilmye (J.A.M.A. 22/9/45).

Pénicilline per os. Sidney Ross et coll. Washington (J.A.M.A. 29/9/45).

*INCIDENTS — ACCIDENTS.*

Hypersensibilité de type tuberculinique à l'égard de la Pénicilline (J.A.M.A. 29/9/44) par Welch et Adolph Rostenberg.

Allergie à la Pénicilline (J.A.M.A. 14/10/44), Criep.

Allergie à la Pénicilline (J.A.M.A. 21/10/44). Feinberg. *Journ. of Allergy*. Juillet 1944.

Corrélation entre la pureté de la Sodium Pénicilline et l'Irritation après injection I.M. chez l'homme (J.A.M.A. 13/1/45).

Dermatite médicamenteuse bulleuse par la Pénicilline. Georges E. Morris et John G. Downing, Boston (J.A.M.A. 24/3/45).

Pénicilline-Résistance (J.A.M.A. 24/5/45).

Asthme sévère retardé, par sensibilisation à la P. David E. Price et coll. (J.A.M.A. (19/5/45).

*ACTION THERAPEUTIQUE.*

*Généralités.*

Emploi clinique de la Pénicilline. Martin H. Dawson et Gladys L. Hobby (J.A.M.A. 4/3/44).

Emploi clinique de la Pénicilline. Agent antibactériel d'origine biologique. Wallace E. Herrell (J.A.M.A. 4/3/44).

Emploi clinique de la Pénicilline. Arthur L. Blomfield, Lowell A. Rantz et William M. Kirby (J.A.M.A. 4/3/44).

Thérapeutique par la Pénicilline. Jean Vincendeau (thèse Bordeaux 1945).

La Pénicilline. Limites. Diffusion et Détection. Analyse de 150 cas où elle a été employée (J.A.M.A. 12/8/44). Wallace E. Herrel, Donald R. Nichols, Dorothy H. Haihmar.

Traitement des Staphylococcies, Pneumococcies, Gonococcies et autres affections (J.A.M.A. 3 et 10/2/45). Carl J. Harford, Samuel P. Martin, Paul O. Hageman, W. Barry Wood (St-Louis)

La Pénicilline et ses applications thérapeutiques. M.R. Martin, *Soc. de Médecine de Paris* 28/10/44 (P.M. 24/2/45).

La Pénicilline en Pédiatrie. W.E. Herrell et L.J. Kenndy. *J. of Pediatrics*, St-Louis, Déc. 44, n° 25, in J.A.M.A. 17/3/45.

La Pénicilline dans le traitement de 1455 cas. W.M. Craig et coll. *Un St. Nav. Med. Bull. Washington*, Mars 45, in J.A.M.A. 26/5/45.

*Infections à staphylocoques.*

Traitement de l'Anthrax chez l'homme avec la Pénicilline (J.A.M.A. 9/12/44) by Franklin D. Murphy, Alfred La Boccetta et John Lockwood.

Action de la Pénicilline sur le Staphylo in vitro (J.A.M.A. 7/10/44) Rantz et Kirby. *Journ. of Immunology*, Baltimore.

Observation de Staphylococcémie (J.A.M.A. 1/7/44).

Traitement d'une furonculose multiple (J.A.M.A. 14/10/44).

Septicémie à staphylo blanc après néphrolithotomie guérie par Pénicilline (J.A.M.A. 3/3/45).

Staphylococcie maligne de la face guérie par traitement combiné. Pénicilli e-Sulfamides. Harvier, Antonelli, Albahary. *Soc. Méd. Hôp.* 20/10/44 (P.M. 18/11/44).

Phlegmon périnéphrétique traité et guéri par la P. M. Lamy et Aussonnaire. *Soc. Méd. Hôp.* 10/11/44 (P.M. 2/12/44).

Staphylococcie de la face à point de départ nasal traitée et guérie par injections locales de P. associée à un traitement Sulfamidé. R. Martin et Reboul. *Soc. Méd. Hôp.* 19/5/44 (P.M. 3/6/44).

Anthrax de la lèvre sup. avec traînée lymphangitique de la joue, traitée et guérie par P. locale, Martin, Sureau et Vittoz (ibid)

A propos du traitement des affections staphylococciques par la P. Administration simultanée de P. et de Méthyldiazine. De Gennes et Mahoudeau. *Soc. Méd. Hôp.* 1/12/44. (P.M. 16/12/44).

Septicémie à staphylo traitée et guérie par P. *Soc. Méd. Hôp.* 2/2/45 (P.M. 17/2/45).

Septicémie à staphylo citrin consécutive à anthrax lèvre sup. guérie par la P. Tran Ba Huy. *Soc. de Laryng. des Hôp. de Paris* 21/8/44 (P.M. 3/3/45).

Un cas d'ostéomyélite aigue traitée par la P. Leveuf. *Soc. Pédiatrie* 20/2/45 (P.M. 14/4/45).

Septicémie à staphylo traitée par la P. Guérison. Loygue. *Soc. Méd. Hôp.* 20/4/45 (P.M. 5/5/45).

Staphylococcie maligne de la face traitée et guérie par la P. A. Mayer. *Soc. Méd. Hôp.* 4/5/45 (P.M. 19/5/45).

Septicémie à staphylocoques à forme prolongée. Corcos, Dana, Cohem, Mme Sérafino. *Soc. Méd. Hôp.* 1/6/45 (P.M. 16/6/45).

Méningite aseptique après staphylococcie de la face. Pénicillothérapie. Michon et coll. *Soc. Méd. de Nancy* 9/5/45 (P.M. 21/7/45)

Cellulite staphylococcique grave de la face, compliquée de septicémie et guérie par l'association Sulfamides-Pénicilline. Razemon et Vandaelle. *Soc. de Chir. de Lille* 13/4/45 (P.M. 18/8/45).

Trois cas de staphylococcies traitées par la P. Ingelrans et coll. (ibid.).

Guérison par la P. de l'épanchement à staphylo d'un pneumothorax extra-pleural. Despeigues et Bérard. *Soc. de Méd. des Hôp. de Lyon* 10/4/45 (P.M. 18/8/45).

Septicémie staphylococcique avec encéphalite, puis endocardite. Pénicillothérapie. Janbon, Chaptal et Pagès. *Soc. des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier et Languedoc Médit.* 4/5/45. (P.M. 25/8/45).

Septicémie à staphylocoques avec abcès cérébral. Echec de toute thérapeutique et de la Pénicillothérapie. Giraud, Souchon, Cazal et Pineau. (ibid 1/6/45, in P.M. 8/9/45).

Staphylococcie grave de la face guérie par la P. Giraud, Cazal, Andréani, Jean (ibid).

Résistance naturelle ou acquise des staphylo à la P. et aux Sulfamides. Wesley, W. Spink et coll. (J.A.M.A. 23/6/45).

*Infections à Streptocoques.*

Effets combinés de la Pénicilline et de l'Héparine dans l'endocardite (J.A.M.A. 1/1/44).

Traitement combiné par l'Héparine et la P. de l'endocardite bactérienne subaiguë. 7 cas. par Leo Loewe et coll. (Brooklyn). (J.A.M.A. 15/1/44).

Traitement de l'Endocardite bactérienne. *Annals of Internal. Medicine.* Lancaster, Janv. 45, in J.A.M.A. 14/4/45. S.R. Kelson.

Traitement de l'Endocardite bactérienne subaiguë par la P. (J.A. M.A. 20/1/45), par Martin H. Dawson et Thomas H. Hunter (New-York).

Septicémie streptococcique sulfamido-résistante, rapidement guérie par la P. Janbon, Chaptal et Comte. *Soc. des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier et du Languedoc Méd.* 4/5/45 (P.M. 28/8/45).

Hémothorax traumatiques infectés par le strepto traités par la P. Bru et Israel. *Soc. Méd. Hôp.* 4/5/45 (P.M. 19/5/45).

Le traitement de l'Endocardite maligne lente par la P. De Gennes et Cournot (P.M. 15/9/45).

P. dans l'endocardite bactérienne subaiguë (J.A.M.A. 18/8/45).

P. dans l'endocardite bactérienne. M. Meads et coll.. *New England Journ. of Medicine*, Boston 26/4/45 in J.A.M.A. 7/7/45.

Le Traitement de l'endocardite lente dite maligne et son pronostic favorable dû à la Pénicilline. A. Briskier, New-York (P.M. 20/10/45).

Méningite à strepto résistant à l'action des S. et rapidement guérie par la P. R. Pierret et coll. *Soc. de Méd. du Nord* 29/6/45 (in P.M. 20/10/45).

*Infections à Pneumocoques*

Méningite à pneumocoques (J.A.M.A. 14/10/44).

Traitement de la Pneumonie lobaire et de l'Empyème pneumococcique avec la Pénicilline. William S. Tillitt and coll. New-York. *Bulletin of the New-York Academy of Medicine*, Mars 44).

Le Traitement de la Méningite à pneumo par la Pénicilline (J.A.M.A. 3/2/45) par Lewis K. Sweet (Washington), Edith Dumoff-Stanley (Boston), Barry F. Dowling (Washington) et lieut. Mark H. Lepper.

La Pénicilline dans les Pneumonies atypiques primitives par J.J. Short. *United States Naval Medical Bulletin*, Washington. Nov. 44, N° 43, in J.A.M.A. 24/2/45.

Un cas de méningite à pneumocoques sulfamido-résistante traitée par la P. René Martin, Sureau et Vittoz. *Soc. Méd. Hôp.* 10/3/44) (P.M. 8/4/44).

Longue pleurésie purulente chez un enfant de 10 ans. Echec de 2 pleurotomies et des Sulfamides. Guérison par la P. M. Roche *Ac. Méd.* 23/1/45 (P.M. 3/2/45).

Pneumonie aiguë sévère traitée par la P. MM. Israel et Massouat *Soc. Méd. Hôp.* 23/2/45 (P.M. 10/3/45).

Septicémie pneumococcique postpneumonique avec méningite suppurée et endocardite infectieuse. Picard, Boquien, Horeau, Kerneis. *Soc. Méd. Hôp.* 20/4/45 (P.M. 5/5/45).

Épanchement péricardique purulent traité par la P. A.W. VISE (Rock Island) et L. E. SHAFER (Davenport). (J.A.M.A. 10/3/45).

Un cas de méningite à pneumo à rechutes. Daniel H. LABBY, New-York (J.A.M.A. 14/4/45).

Septicémie à pneumo avec néphrite aiguë, hyperazotémie. Echec de la P. MARQUÉZY et coll. *Soc Méd. des Hôp.* 22/6/45 (P.M. 7/7/45).

Au sujet de 2 obs. de méningites à pneumocoques, guéries, l'une chez l'adulte par les Sulfamides, l'autre chez l'enfant par la P. TAPIE et coll. *Soc. de Médecine, Chirurgie et Pharmacie de Toulouse.* Juin 45 (P.M. 8/9/45).

Traitement de la Pneumonie avec Sulfamides et Pénicilline. Lt-Col. J. MURREY KINSMAN et coll. (J.A.M.A. 25/8/45).

Traitement de l'Empyème thoracique avec la P. CAPTAIN MARTIN J. HEARLY Jr et Captain Harry L. KATZ (J.A.M.A. 23/6/45).

Traitement de l'Empyème. Captain Herman RUDENSKY et coll. (J.A.M.A. 23/6/45).

La valeur de la P. dans le traitement de l'empyème. John WINSLOW HIRSHFELD et coll. (Détroit). (J.A.M.A. id.)

Pénicilline dans le traitement de la méningite à pneumocoques. Emmanuel APPELBAUM et Jack NELSON. New-York (J.A.M.A. 14/7/45).

Traitement des pneumonies pneumococciques par la P. per os. Paul A. BUNN et coll. (New-York) (J.A.M.A. 29/9/45).

*Infections à Méningocoques.*

La Pénicilline dans le traitement des méningites (J.A.M.A. 12/8/44) Lieut. David H. ROSENBERG et Lieut. P.S. ARLING.

Traitement de la Méningite méningococcique par la Pénicilline. *New England Journal of Medicine*, Boston 12/10/44, cité par J.A.M.A. 13/1/45).

*Infections à Gonocoques.*

La Pénicilline. Son action sur les Gonococcies Sulfamido-résistantes. Henri MARTIN (thèse Marseille 1945).

Traitement des gonorrhées sulfamido-résistantes chez la femme, par Robert GREENBLATT et Anita R. STREET (J.A.M.A.) 16/9/44).

Traitement par la Pénicilline des affections gonococciques sulfamido-résistantes chez la femme (J.A.M.A. 13/4/44), par Alfred COHN and coll.

Pénicillothérapie de la gonorrhée chez l'homme (J.A.M.A. 6/5/44). Charles FERGUSON et Maurice BUCCHOLTZ.

Traitement de l'uréthrite gonococcique par l'association Pénicillo-Sulfamides (J.A.M.A. 3/6/644). Command. Harry D. OARD et coll.

Rapidité de l'effet thérapeutique sur l'uréthrite gonococcique (J.A.M.A. 1/7/44).

L'usage de la Pénicilline dans les affections génito-urinaires. (J.A.M.A. 14/10/44).

Effets in vitro de la Pénicilline sur le gonocoque (J.A.M.A. 15/4/44)

Traitement de la gonorrhée par la Pénicilline. *Bulletin Médical* n° 21 du Théâtre Européen des Opérations 1/7/44).

Traitement de la blennorragie et l'irritation par injection I.M. par 7 sels de P. (J.A.M.A. 20/1/45).

Pénicilline pour gonorrhée sulfamido-résistante. *Maine Médical Association Journal*, Portland, nov. 44, n° 35. Cité par J.A.M.A. 17/10/45.

Indications thérapeutiques des Sulfamides et de la P. (J.A.M.A. 3/3/45), par Francis G. Blake (New Haven).

La Pénicilline dans le traitement de la blennorragie. Charles E. Rieser (U.S. Army). *Soc. Franç. de Gyn.* 15/1/45 (P.M. 21/4/45).

A propos de 4 cas de gonococcie féminine traités par la P. Turpault ibid).

L'insuffisance de la dose standard dans l'uréthrite gono. Lieut. Rocco G. Lapenta et coll. (J.A.M.A. 19/5/45).

Le traitement de la blennorragie par la P. James Marshall (Londres) (P.M. 6/10/45).

La Pénicilline dans les gonococcies sulfamido-résistantes. A. Cohn et B.A. Kornblith *Am. J. Syphilis, gonorrhéa and V.D. S.-Louis* Mai 45, in J.A.M.A. 11/8/45.

Traitement de la vaginite chronique gono des petites filles par dose unique de P. Wallace Sako et coll. New Orléans. (J.A.M.A. 16/6/45).

Pénicilline dans la vaginite des petites filles. L. K. Sweet et L. E. Putnam. *Med. Annals of District of Columbia.* Washington, Avril 45, in J.A.M.A. 23/6/45.

Pénicilline dans les gonorrhées sulf. résistantes. Paula Horn et H.W. Cowper. *West. Journ. of Surg. Obst. Gyn. Portland* Av. 45 J.A.M.A. 23/8/45.

*Syphilis.*

La Pénicilline dans le Traitement et la Prévention de la Σ congénitale. (J.A.M.A. 14/10/44). Lentz et coll.

Traitement par la Pénicilline de la Σ précoce (J.A.M.A. 9/9/44). J. F. Mahoney et coll.

Traitement par Pénicilline dans la Syphilis tardive comprenant la Neuro-Syphilis, la syphilis bénigne tardive, la syphilis congénitale tardive. Rapport préliminaire (J.A.M.A. 9/9/44). John H. Stokes et coll.

Traitement par la Pénicilline de la Σ. Rapport préliminaire de 1418 cas (J.A.M.A. 9/9/44). Joseph Earle Moore et coll.

Traitement de la Syphilis et de la fièvre récurrente par la P. Levaditi et Vaisman. *Acad. de Méd.* 5/10/44. (P.M. 18/11/44).

Action thérapeutique de la P. dans la syphilis cliniquement inapparente et dans la maladie de Nicolas-Favre chez la souris. Levaditi et Vaisman. *Acad. de Méd.* 5/12/44 (P.M. 6/1/4).

Pénicilline dans le traitement de la syphilis congénitale infantile. R.V. Platon et coll. (J.A.M.A. 10/3/45).

Pénicilline dans le traitement de la syphilis récente. R.A. Nelson et L. Duncan. *Americ Journal Syphilis, Gonorrhéa and Vener. Disease St-Louis.* Janv. 45 (J.A.M.A. 7/4/45).

Pénicilline dans le traitement de la syphilis résistante. R.O. Noojin et coll. *North Carolina Méd. Journ.* Janv. 45. (J.A.M.A. 7/4/45).

Pénicilline dans la syphilis récente. A.O.F. Ross et coll., Lancet, London 30/12/44, in J.A.M.A. 21/4/45).

Pénicilline dans la méningite syphilitique aiguë. R.A. Nelson et L. Duncan. *Bulletin of Johns Hopkins Hospital*, Baltimore. Dé. 44, in J.A.M.A. 28/4/45).

La Pénicilline en neuro-syphilis. Effets sur le sang et le L.C.R. George D. Cammon et coll. (J.A.M.A. 30/6/45).

Traitement de la neuro-syphilis avec la P. Douglas Goldmann (Cincinatti). (J.A.M.A. 26/5/45).

Prévention de la syphilis expérimentale du lapin par la P. Levaditi et Vaisman. *Ac. Méd.* 9/10/45 (P.M. 20/10/45).

*Affections Chirurgicales.*

Pénicillothérapie dans les affections chirurgicales de l'armée. U.S. (J.A.M.A. 18/12/43).

Pénicillothérapie dans le traitement des plaies de guerre (J.A.M.A. 3/6/44).

Pénicillothérapie dans les blessures de guerre (J.A.M.A. 21/10/44). Jeffrey et Thomson. *British Medical Journal.*

L'effet de la Pénicilline sur les fractures compliquées et la gangrène gazeuse (J.A.M.A. 25/11/44). Carpenter et Mech. *Journ. of Medicine*, New-York State.

Traitement de la gangrène gazeuse. (JA.M.A. 21/10/44).

Pénicilline et gangrène gazeuse. (J.A.M.A. 1/7/44).

Traitement par la Pénicilline de la Péritonite. (J.A.M.A. 30/12/44).

Pénicilline et greffes cutanées. (J.A.M.A. 12/8/44). John Winslow Hirshfeld and coll.

La Pénicilline dans les affections chirurgicales. (J.A.M.A. 16/12/44) Lockwood, White et Murphy. *Annals of Surgery.* Sept. 44.

La Pénicilline dans la prévention de l'empyème post-opératoire suivant les résections du poumon (J.A.M.A. 16/12/44).

La Pénicillothérapie en Chirurgie. *La France Médicale* (Mars 1945, n° 1).

Pénicilline inoculée sur des pansements chirurgicaux. (J.A.M.A. 27/11/44).

2 cas d'infection à Clostridium Welchi traités avec la Pénicilline. (J.A.M.A. 9/9/44). Maxwell Kepl and J. Leonard Dixon.

La Pénicilline dans la guerre. (J.A.M.A. 27/1/45).

Fermeture secondaire d'escarres de décubitus à l'aide de la Pénicilline. (J.A.M.A. 17/2/45) Lt-Col. John D. Lamon Jr et Captain Eben Alexander Jr.

De l'emploi de la Pénicilline. *Académie de Chirurgie*, 18/10/44. (in P.M. 11/11/44).

Quelques cas de Pénicillothérapie. Poinot, Petriat et Doutre. *Soc. de Chir. de Bordeaux et du S.O.* 8/3/45 (P.M. 12/5/45).

Infections ventriculaires consécutives aux blessures de guerre. Goinard, Stricker et Descuns. *Ac. Chir.* 13/6. (P.M. 23/6/45).

A propos de 3 cas de gangrène gazeuse. Nègre. *Soc. des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier et du Languedoc* 1/6/45 (P.M. 28/7/45).

La Pénicilline dans les fractures compliquées du fémur. Burns et Young (Lancet 24/2/45 in P.M. 22/9/45).

Le traitement des fractures ouvertes par la suture précoce et la Pénicilline. Bentley et coll. (ibid.).

Un cas désespéré d'infection post-abortum guérie par la Pénicilline. Duperié et coll. *Soc. de Méd. et de Chir. de Bordeaux* 18/5/45 (P.M. 22/9/45).

Pénicilline dans les plaies de poitrine. A. L. D'Abreu et J. W. Litchfield. *Brit. Med. Journal*, 21/4/45, (in J.A.M.A. 25/8/45).

Pénicilline et angine de Ludwig. D.M. Bean et W.C. Mackensie *Canadian Med. Ass. Journ.* Montréal, Juin 45 (in J.A.M.A. 8/9/45).

Ostéomyélites traitées avec la Pénicilline. Hogley et Rude. *Radiology, Syracuse.* Fév. 45 (in J.A.M.A. 26/5/45).

Gangrène gazeuse. Lt-col. Francis H. Louglay et Capt. Lawrence. B. Winkelstein (J.A.M.A. 24/7/45).

Injection intra-artérielle de P. pour infection des extrémités. S. Thomas Glasser et coll. New-York (J.A.M.A. 14/7/45).

*Spécialités.*

— Oto-rhino-Ophtalmologie :

Traitement de l'ostéomyélite des os de la face par la Pénicilline. (J.A.M.A. 12/8/44). William M. M. Kirby and Virgil E. Hepp.

Traitement de la Thrombo-phlébite du Sinus Caverneux. (J.A.M.A. 6/5/44).

La Pénicilline en Ophtalmologie. (J.A.M.A. 4/11/44), Lt-Col. John E.L. Keyes.

L'emploi de la Pénicilline dans les maladies des oreilles. (J.A.M.A. 4/11/44). Captain Clifford A. SWANSON et Lt Daniel C. BAKER GARRIER.

L'emploi de la Pénicilline dans les maladies du nez et de la gorge. (J.A.M.A. 4/11/44). Captain F.J. PUTNEY.

Cellulite orbitaire traitée avec succès par la Pénicilline. (J.A.M.A. 16/9/44). SLOANE.

Distribution de la Pénicilline dans l'œil. (J.A.M.A. 8/7/44). Lt-Col. Gilbert C. STRUBLE and Major John G. BELLOWS.

La Pénicilline dans le traitement de l'ophtalmie des nouveaux-nés. (J.A.M.A. 8/7/44). Jérome J. SIEVERS et coll.

Pénicillothérapie dans les infections oculaires. *American Journal of Ophtalmology*. CINCINNATI, nov. 44, n° 27. Cité par J.A.M.A. 17/2/45.

La Pénicilline dans les pharyngites et amygdalites à strepto hémolytique (J.A.M.A. 17/2/45). Major Norman PLUMMER, Dorothy ROADES DUERSCHNER, Major Harold DRAPER WARSEN, Captain Francis T. ROGLIANO, Captain RUELL A. SLOAN.

Traitement d'une plaie perforante de la cornée par Pnéilline et Sulfadiazine. Nell White Sandors (J.A.M.A. 17/2/45).

La Pénicilline dans quelques cas d'infection oculaire. DUBOIS-POULSEN. *Soc. d'Ophtalmologie de Paris* 18/3/44. (P.M. 18/11/44)

Ostéite extensive des os de la face traitée par Pénicilline. RAMADIER. *Soc. Laryng. Hôp.* Paris 15/3/45 (P.M. 28/7/45).

Encéphalite otogène non suppurée guérie par la Pénicilline. KISSEL et coll. *Soc. de Méd. de Nancy*, 9/5/45 (P.M. 21/7/45).

Septico-pyohémie otitique guérie par la Pénicilline. LEMIERRE et coll. *Soc. de Laryng. des Hôp. de Paris*, 15/3/45 (P.M. 28/7/45).

2 cas de mastoïdite du nourrisson, traitement chirurgical et P. locale. Cicatrice en 10 jours. GUILLON et SUREAU (ibid du 14/5).

Pénicilline en otologie. Commander Ch.H. ALLMAN. (J.A.M.A. 8/9/45)

Pénicilline et suture primitive de la mastoïdite chirurgicale aiguë JOHNSON et coll. *Arch. of Otorhino Laryng.* Chicago, Juin 45 (in J.A.M.A. 8/9/45).

— Dermatologie.

Pénicilline dans les Dermatoses infectieuses. P.H. TAYLOR et K.E.A. HUGHES. Lancet, London 16/12/44 (J.A.M.A. 7/9/45).

La Pénicilline en Dermatologie. HURIEZ et LEBORGNE. *Soc. Franç. de Dermato et Syphiligraphie* 12/7/45 (P.M. 15/9/45).

Pénicilline dans les pyodermites. (J.A.M.A. 7/10/44). ROBINSON et WALLACE. *Arch. of Dermatology and Syphilologie*, Juil. 44.

— Neuro Chirurgie :

2 cas d'abcès du cerveau traités par chirurgie, P. et Sulfamides. PUECH. *Soc. Neurologie*, 9/11/44 (P.M. 3/2/45).

Abcès du cerveau et hernies cérébrales infectées traitées par la P. DAVID, HECAEN, TALAVIACH. *Soc. Neur.* 5/7/45 (P.M. 22/9/45).

*Affections à germes divers ou associés.*

Tétanos. 2 cas traités par la Pénicilline. (J.A.M.A. 6/1/45). Russell, Buxton et Rachelle Kurman.

Tularémie et Pénicilline (21/10/44). Allen I. Josey.

Pénicilline dans le Typhus murin expérimental (J.A.M.A. 1/7/44). Moragues, Pinkarton et Greiff.

L'agranulocytose traitée par la Pénicilline (J.A.M.A. 16/12/44).

La Pénicilline dans la fièvre rhumatismale (J.A.M.A. 30/9/44).

Pénicilline et variole. (J.A.M.A. 21/10/44).

Abcès amibien du foie avec infection secondaire : traitement local avec la P. (J.A.M.A. 4/3/44). Paul H. Noth and John Winslow Hirshfeld.

La Pénicillothérapie dans la fièvre par morsure de rat. (J.A.M.A. 3/2/45).

Pénicilline dans la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses. *Rockay Mountain Medical Journal.* Denver, Déc. 44, n° 41, in J.A.M.A. 24/2/45.

Méningite subaiguë à entérocoques guérie par P. Echec de la Sulfamidothérapie. Feld. *Soc. Méd. Hôp.* 10/11/44. (P.M. 2/12/44).

Traitement des escarres graves de la fièvre typhoïde par la P. Cattan. *Soc. Méd. Hôp.* 2/2/45 (P.M. 17/2/45).

Observation de traitement des ulcères phagédéniques par la P. Moreau et Ouary. *Soc. de Patho Exotique* 13/12/44 (P.M. 21/4/45).

P. des maladies à virus (J.A.M.A. 17/3/45).

P. dans le traitement du typhus brésilien (J.A.M.A. 21/4/45).

Méningite à entérocoque rebelle aux Sulfamides guérie par la P. Giroin, Roquien et Charbonnel (Nantes). *Soc. Méd. Hôp.* 18/3/45 (P.M. 2/6/45).

Septicémie post-angineuse à fünduliformis guérie par la P. MM. Despuquois (Tours) et Iselin *Soc. Méd. des Hôp.* 6/7/45 (P.M. 21/7/45).

La Péniciiline-Sodium dans les infections à fuso-spirilles. Lt William F. Peasce et Cap. John B. Mc Donald (J.A.M.A. 2/6/45).

Mycose cutanée guérie par la Pénicilline. Watrin, Mlle Lienhart et Zakusilo. *Soc. Méd. Nancy* 27/6/45 (P.M. 6/10/45).

Actinomycose du cou traitée par P. J.H. Mc Crea et coll. *Journ. of Lab. and Clin . Medecine St-Louis*, Juin 45, (in J.A.M.A. 25/8/45).

Traitement du Pian. Dr A. Marquès de Cunha et Dr A. Arca Leao (Brésil). (J.A.M.A. 11/8/45).

Pénicilline dans la Pylephlébite. Kenneth E. Gamm, Chicago (J.A.M.A. 18/8/45).

Traitement de la psitacose humaine par la P. Harrison F. Flippin et coll. Philadelphie (J.A.M.A. 26/5/45).

Utilisation de la P. dans la conservation des substances alimentaires (J.A.M.A. 23/6/45).

Activité de la P. dans le traitement de l'angine de Vincent. Captain Bernard M. SCHWARTZ (J.A.M.A. 7/7/45).

Usage de la Pénicilline dans le traitement de l'angine de Vincent. Major Paul L. SHALLENBERGER et coll. (J.A.M.A. 7/7/45).

Pénicilline et Sulfamides dans la thérapeutique de l'Actinomycose. Leonard DOBSON et Windsor C. CUTTING. San Francisco (J.A.M.A. 14/7/45).

Diphtérie cutanée. M. H. SAFFRON. *Archives of Syphilology and Dermato*, Chicago, Mars 45) in J.A.M.A. 28/7/45.

P. dans les Bronchiectasies P.F. STOOKEY et coll. *Southern Med. Journ.* Birmingham, Fév. 45, in J.A.M.A. 21/4/45.

Volumineux abcès fétide du poumon résistant aux Sulfamidés, guéri par la P. A l'origine petits kystes multiples. Et. BERNARD et Jacques WEILL. *Soc. Méd. Hôp.* 2/3/45 (P.M. 17/3/45).

Usage clinique de la P. dans l'asthme bronchique intrinsèque. Major Stanley F. HAMPTON (J.A.M.A. 28/4/45).

Pénicilline dans suppurations pleurales et pulmonaires. J.E.H. ROBERTS, O.S. TUBBS et M. BATES (Lancet, London, 13/1/45, in J.A.M.A. 28/4/45).

Abcès du poumon d'évolution maligne guéri par la Pénicilline LAINE et THÉRY. *Soc. de Chir. de Lille.* Juin 45, (P.M. 1/9/45).

# SERMENT

*En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples, et devant l effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime, si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

# Table des Matières

INTRODUCTION

*Première partie :* La Pénicilline et son emploi thérapeutique.

Généralités et Historique ..... 13
Production de la Pénicilline ..... 14
Propriétés physico-chimiques ..... 16
Propriétés biologiques ..... 17
I. — Activité antimicrobienne de la Pénicilline ..... 17
II. — Mode d'action de la Pénicilline ..... 19
III. — Propriétés de la Pénicilline « in vivo » ..... 20
Dosage de la Pénicilline ..... 22
Absorption - Elimination - Diffusion ..... 23
I. — La Concentration sanguine après l'administration par diverses voies ..... 23
II. — Elimination de la Pénicilline ..... 25
III. — Diffusion ..... 25
Modes d'Administration de la Pénicilline ..... 26
Conduite pratique actuelle du traitement en France ..... 27
Posologie de la Pénicilline ..... 30
Les Incidents et les Accidents du Traitement ..... 31
Action thérapeutique de la Pénicilline ..... 32
I. — Infections à staphylocoques ..... 32
II. — « à streptocoques ..... 35
III. — « à pneumocoques ..... 38
IV. — « à méningocoques ..... 41
V. — « à gonocoques ..... 42
VI. — Syphilis ..... 44

VII. — Applications chirurgicales de la Pénicilline .. .. 47
VIII. — « de la Pénicilline en spécialités .. .. 49
A - Ophtalmologie .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. 49
B - Otorhinolaryngologie .. .. .. .. .. .. .. .. 51
C - Neuro-chirurgie .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. 52
D - Dermatologie .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. 52
IX. — Affections à germes divers ou associés .. .. .. .. 52

*Deuxième partie* : L'emploi de la Pénicilline au Centre Régional de Marseille .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. 55
I. — Infections à staphylocoques .. .. .. .. .. .. .. 56
II. — « à streptocoques .. .. .. .. .. .. .. .. 66
III. — « à pneumocoques .. .. .. .. .. .. .. .. 70
IV. — « à méningocoques .. .. .. .. .. .. .. .. 79
V. — « à gonocoques .. .. .. .. .. .. .. .. .. 81
VI. — Suppurations pleuro-pulmonaires .. .. .. .. .. .. 82
VII. — Infections gangréneuses .. .. .. .. .. .. .. .. 86
VIII. — Plaies suppurées - Abcès et Phlegmons de la peau et des muqueuses .. .. .. .. .. .. .. .. 88
IX. — Infections péritonéales .. .. .. .. .. .. .. .. .. 91
X. — « d'étiologie inconnue .. .. .. .. .. .. .. 93
XI. — « pénicillo-résistantes .. .. .. .. .. .. .. 97

CONCLUSIONS .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. 101

BIBLIOGRAPHIE .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. 103